

第 29 回医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議
議事次第

令和 6 年 10 月 4 日(金) 18:00～20:00
場所：AP 新橋 E ルーム

議 事

1. 今後の検討会議の進め方について
2. パブリックコメントを踏まえたスイッチ OTC 化の課題点とその対応策について
3. 候補成分のスイッチ OTC 化について
4. スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の検討状況等について
5. その他

配付資料一覧

1. 今後の検討会議の進め方について

資料 1-1	検討会議における検討の進め方について（案）	p 1
資料 1-2	検討会議の進め方の変更について（案）	p 3
資料 1-3	スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等シート（案）	p 8
資料 1-4	スイッチ OTC 医薬品の候補成分に関する見解（案）	p12

2. パブリックコメントを踏まえたスイッチ OTC 化の課題点とその対応策について

○アダパレン

資料 2-1	検討会議結果（案）	p13
資料 2-2	御意見等	p16

3. 候補成分のスイッチ OTC 化について

○トリプタン系

資料 3-1	トリプタン系の議論におけるこれまでの経緯と現状	p21
資料 3-2	指摘された課題を巡る現状 日本 OTC 医薬品協会提出資料	p23
資料 3-3	パブリックコメントの取りまとめ（案）	p28
資料 3-4	成分情報等	p31
資料 3-5	関係医学会・医会見解（2024 年版）	p87
資料 3-6	関係医学会・医会見解（2017 年版）	p95

○エピナスチン塩酸塩

資料 4-1	成分情報等	p99
資料 4-2	関係医学会・医会見解	p112

○オロパタジン塩酸塩

資料 5-1	成分情報等	p115
資料 5-2	関係医学会・医会見解	p123

4. スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の検討状況等について

資料 6	スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の検討状況について	p126
------	-------------------------------	------

参考資料 1 開催要綱

参考資料 2 構成員

参考資料 3 日本におけるスイッチ OTC 成分

参考資料 4 類似薬選定のための薬剤分類（改訂第 14 版）

学会、団体、企業、消費者

要望

承認申請

企業

※ 検討会議での議論の時期は、
審査の進捗状況等を踏まえて調整

① 要望も承認申請によるものも区別せずに「候補成分」として取りまとめ。なお、承認申請された成分で、既承認の要指導・一般用医薬品の同種同効品に該当するものは「候補成分」から除く。

候補成分

厚生労働省

② 「候補成分」について、スイッチOTC化を想定した用法・用量、効能・効果をもとに

- ・ 医療用としての使用実績
- ・ 副作用の発生状況
- ・ 海外での使用状況、承認状況

等を収集・整理し、資料として検討会議①に提示

③ 関係医会、医学会より事前に意見聴取し、検討会議①で公表

④ 各構成員の意見を事務局で事前聴取（任意）

検討会議での議論を踏まえ、事後に構成員等より意見提出。考えられる課題・対応策等について、賛成等の付記

⑤ 検討会議①

候補成分の情報、関係学会・医会の意見を踏まえ、スイッチOTC化における課題点とその対応策等を議論

⑦ 検討会議②

パブリックコメント等を踏まえ、課題点の整理とその対応策をとりまとめ

※検討会報告書に対し、検討会議の議論を踏まえ、座長意見を付すこともある

各候補成分に共通するスイッチOTC化の課題点等を抽出

⑥ パブリックコメントの実施

以下の情報をもとにパブリックコメントを実施。

- ・ 候補成分の情報
- ・ 関係学会・医会の意見
- ・ 検討会議①での議論内容、構成員等からの事後意見まとめ

検討結果の公表

意見を提示

結果をフィードバック

検討会議ほか
（共通する課題点等について、解決策を検討会議をはじめとする様々な場で議論）

薬事審議会
要指導・一般用医薬品部会

「医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議」
の進め方の変更について（案）

令和6年10月
医薬品審査管理課

（趣旨・考え方）

- 「医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議」（以下、「検討会議」という。）では、2016年4月に設置された当初から公開で会議を開催し、スイッチOTC化の可否について、全会一致の原則の下、各ステークホルダーからの多様な意見を踏まえて議論を行い、認識の醸成、情報の共有による熟議を通じて、検討会議としての合意形成を図ってきた。
- その過程では、規制改革実施計画（令和2年7月17日）における目標設定を踏まえ、2021年3月の第15回検討会議以降、会議の運営を以下のとおり変更した。
 - ✓ 検討会議ではスイッチOTC化の可否の決定までは行わず、スイッチOTC化を行う上での課題等を整理し、さらにその解決策を検討する
 - ✓ 検討会議のメンバー構成を見直し、消費者代表、産業界及び販売関係者を追加
- 今般、規制改革実施計画（令和6年6月21日閣議決定）において新たな目標が設定されたことを踏まえ、更なるスイッチOTCの推進に資するため、今後の検討会議の進め方を以下のとおりとしたい。

（進め方（案））

1. 要望成分及び承認申請成分を「候補成分」として取りまとめて公表する。なお、既承認の要指導・一般用医薬品の同種同効薬に該当するもの及び再審査期間が終了していないものは「候補成分」から除外する（同種同効薬への該当性については、保険の「類似薬選定のための薬剤分類」を十分に参考にしつつ判断する）。
2. 公表された候補成分については、「成分情報等シート」を元に「候補成分への意見募集」を実施する。なお、意見を求める構成は、中間とりまとめ（<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000736616.pdf>）で整理した各論点（別紙）に沿った形とする。
3. 平行して、事務局は関係学会・医会・業界の意見を聴取し、その聴取結果及び意見募集で出された意見を検討会議の資料とする。なお、各構成員等からも事前に意見等がある場合は、**別紙様式1**により事務局宛提出できるとし、提出された意見は会議資料に加える。

↓

（検討会議で議論。企業要望／承認申請の場合かつ当該企業が希望する場合に

は、会議の場でヒアリングを行う)



4. ① 事務局は検討会議での意見をもとに、各論点を整理（別紙様式 1）し、構成員に送付する。各構成員は、修正・追加意見がある場合には、別紙様式 1 に追記する形式で意見を提出する。
 - ② ①を踏まえ、事務局にて各論点を整理（別紙様式 2）し、構成員に送付する。
 - ③ ②を踏まえ、各構成員は以下の意見等を事務局に提出する。
 - （1）ニーズについて
特に必要性が高いと考えられるものには○
 - （2）整理された「課題と対応策」毎に以下を付してもらう
 - ✓ 賛成するものには○、反対又はどちらでもない場合には空欄とし、必要に応じ、その理由をあわせて記載する
 - ✓ 重要性が高いと考えられるものには○
 - ✓ 短期的課題か中長期的課題かの区別（実現性の観点から）
 - （3）総合的な連携対応策（追加意見があれば）のコメントの提出
5. 検討会議結果（案）のとりまとめ（座長とりまとめ）
 - 論点毎の「課題と対応策」（少数意見／多数意見の別：少数意見は回答者の 1/3 以下、多数意見は 2/3 以上、1/3～2/3 は同数意見とする）
 - 総合的な連携対応策（あれば）

※ 検討会議での議論には無い新たな視点からの意見・提案がなされている場合は、再度検討会議で議論することもありうる。
6. パブリックコメント等の実施
 - 社会的に影響が大きいと考えられる成分等の場合には、必要に応じ、検討会議の後に 4 及び 5 を行った上で、パブリックコメントを実施する。この場合、パブリックコメントの結果を踏まえ、改めて検討会議にて議論した上で、とりまとめを行う。
 - 検討会議後に構成員等より意見が提出された場合には、改めて当該意見を検討会議にて議論した上で、とりまとめを行う。
7. 検討会議結果（及びパブリックコメント結果）の公表

5 でとりまとめた検討会議結果を厚生労働省 HP で公開する。なお、パブリックコメントを実施した場合、その意見は検討会議における意見とは切り分けた形で別添として添付する。

なお、本変更案が検討会議で了承される前に受理された「候補成分」に関しては「進め方 1.」まで終了していると判断し、以後は新しいスキームにて運用することとする。

(別紙)

＜参考＞中間とりまとめで整理したスイッチ OTC 化の課題（論点）の例示

		課題（論点）
薬剤の特性		①薬剤の作用の強さ
		②副作用の強さと頻度
		③薬剤耐性の誘導
		④公衆衛生上のリスク（薬剤の使用過多等）
疾患の特性		①使用者自身が症状を適切に判断することが困難であり、適正使用が困難である
		②症状を緩和することにより、原因疾患以外の疾患の症状をマスクする可能性があり、使用者の受診機会が遅れる懸念がある
適正使用	効能・効果	薬剤師の服薬指導等に基づく場合も含め自己判断が可能で、別疾患の症状と誤解が生じないもの
	用法・用量	対象疾患の範囲を踏まえ、安全性が適切に担保されるよう年齢や性別を限定する必要がある
	セルフチェックシート	①使用期間が明記され、効果がみられない場合に受診を促すもの
		②使用者自身が自身の症状について理解を深められるもの
		③対象となる症状、対象外となる症状について記載され、適用対象かどうか判断できるようなエビデンス、受診歴、購入歴等があるか、記録又は確認が行えるもの
		④副作用、気をつけるべき事項等重要な情報が確認できるもの
情報提供資材		
販売体制・環境	販売体制	①薬剤師の専門的知識
		②薬剤師による適正販売の担保
		③インターネット販売に移行することにより、薬剤師等による受診勧奨をどのように効果的に行うか
	薬事規制	スイッチ OTC 化後、対面販売が維持される制度になっていない
	環境	スイッチ OTC 化されることによる濫用による公衆衛生上のリスクが懸念される
		販売後も含めた医師と連携したフォローアップ体制の構築
その他		健康食品等との関係性 など

候補成分のスイッチ OTC 化に関する検討会議結果（案）

1. 候補成分の情報

成分名（一般名）	
効能・効果	
OTC としてのニーズ	
OTC 化された際の使われ方	

2. 検討会議での議論

スイッチ OTC 化のニーズ等	
スイッチ OTC 化する上での課題点等	課題点等に対する対応策、考え方、意見等
①薬剤の特性	
②疾患の特性	
③適正使用	
④販売体制	
⑤OTC 医薬品を取り巻く環境	
⑥その他	
総合的意見（総合的な連携対応策など）	

※ 論点毎の「課題点等に対する対応策、考え方、意見等」には、短期又は中長期的課題の別を記載する。

「ニーズ」「課題と対応策」に対する構成員の意見（案）

構成員： ○○構成員

候補成分名（一般名）： ○○○○○

スイッチ OTC 化のニーズ等	必要性※1
・ ○○○○○	

スイッチ OTC 化する 上での課題点等	重要性 ※2	課題点等に対する対応策、 考え方、意見等	賛否及びその理由	実現性 ※3
①薬剤の特性 ・ ○○○○○		・ ○○○○○		
②疾患の特性 ・ ○○○○○		・ ○○○○○		
③適正使用 ・ ○○○○○		・ ○○○○○		
④販売体制 ・ ○○○○○		・ ○○○○○		
⑤OTC 医薬品を取り 巻く環境 ・ ○○○○○		・ ○○○○○		
⑥その他 ・ ○○○○○		・ ○○○○○		

総合的意見（総合的な連携対応策など）

※1 必要性が高いと考えられるものには○を記入

※2 重要性が高いと考えられるものには○を記入

※3 「短期的課題」又は「中長期的課題」の別を記入

スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等シート

1. 候補成分に関連する事項

候補成分の 情報	成分名 (一般名)	
	スイッチ OTC とした際の 効能・効果	
	OTC としての ニーズ	
	OTC 化された 際の使われ方	
候補成分に 対する医療 用医薬品の 情報	販売名	(投与経路 :) (剤形 :)
	効能・効果	
	用法・用量	
	会社名	

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	
	再審査期間	
	再審査結果 通知日	
	再審査結果	
	開発の経緯 (インタビュー フォーム等より)	
	治療学的・製 剤学的特性 (インタビュー フォーム等より)	
	臨床での使 われ方	
	安全性に関 する情報(添 付文書より)	
	禁忌・注意事 項(添付文書 より)	
	習慣性、依存 性について	
	毒薬、劇薬等 への該当性 について	
推定使用者数 等		

同種同効薬・ 類薬のスイッチ OTC 化の状 況について	
関連するガイ ドライン等	
その他	

3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等 6 か国 での承認状 況	一般用医薬品としての承認状況		
	☐ 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	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
豪州	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

	医療用医薬品としての承認状況 ☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州 〔備考〕
	食品、サプリメント等としての販売状況 ☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州 〔備考〕

参考資料一覧

1) 2) 3)

<〇〇学会・医会 見解>
スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	
	効能・効果	
	OTC としての ニーズ	
	OTC 化され た際の使わ れ方	

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 とすることの賛否について 結論： 〔上記と判断した根拠〕 【薬剤特性の観点から】 【対象疾患の観点から】 【適正使用の観点から】 【スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 2. OTC とする際の留意事項、課題点について 3. その他
備考	

候補成分のスイッチ OTC 化に係る検討会議での議論

1. 候補成分の情報

成分名（一般名）	アダパレン
効能・効果	尋常性ざ瘡（ニキビ）、尋常性痤瘡

2. 検討会議での議論

- ※ 太字記載については、「スイッチ OTC 化のニーズ等」においては必要性が高いという意見が、「スイッチ OTC 化する上での課題点等」においては重要性が高いという意見が、「課題点等に対する対応策、考え方、意見等」においては賛成意見が、各々多かったもの。

スイッチ OTC 化のニーズ等	
○ 既に OTC 化されているニキビ治療薬とは作用機序が異なり、ピーリング作用がある本成分はニキビを根本から治療できる有効性が高い薬剤であるため、OTC におけるニキビ治療の新たな選択肢となりうる。 ○ ニキビの患者は中学生から高校生前後の若い人が多く、若年層のドラッグストアへの来店理由として大きな割合を占めていること、また、皮膚科は診察までに数時間を要する場合があることから、受験勉強等で忙しく受診機会が捻出できない若年層の患者には特にニーズがあると考ええる。 ○ 顔にできるニキビは特に若い世代にとって非常に繊細な問題になり得るため、本剤の OTC 化は生活の質を改善する可能性がある。	
スイッチ OTC 化する上での課題点等	課題点等に対する対応策、考え方、意見等
【①薬剤の特性】 ○ 塗布部位に乾燥、かゆみ、熱感等の刺激症状の副作用が半数近くの症例で発生する。	○ 本剤はピーリング効果があるため、刺激症状が発現してもしばらくは継続して使用する必要があることを薬剤師から販売時に明確に説明するべきである。（短期的課題） ○ 刺激症状の発現の程度には大きな個人差があるため、使用者に対する副作用に関する情報提供を充実させる必要がある。また、皮膚科医への受診機会を逃すことの無いよう、しっかりと受診勧奨ができる体制整備等が必要。（短期的課題） ○ 「にきび」に対する一般用医薬品は複数あるため、その効果の強弱が分かるようにする必要があるのではないか。（短期的課題）
【②疾患の特性】	

(特になし)

【③適正使用】

- 刺激症状の副作用が発現した場合、使用者の判断で使用を中止する可能性がある。

- 医療用医薬品では、妊婦及び妊娠の可能性のある女性に対する使用が禁忌に指定されているため、これらの人は使用を控えなければならない。

【④販売体制】

- 副作用の発現状況に個人差が大きいことを

- 薬剤師が販売時に副作用に関する情報を入念的に説明する必要がある。また、その説明に使用する資材として、使用者が認識しておくべき本剤の注意事項が使用者にわかりやすくまとめられた資材を作成することも一案である。(短期的課題)
- 使用者として受容できる刺激の程度が薬剤師等の専門家と使用者では異なる可能性があるので、使用を継続してよい刺激の程度が使用者がイメージしやすい具体的な表現で伝える必要があるのではないか。(短期的課題)
- 販売の可否を判断するチェックリストとは別に、使用中止の判断をするためのチェックリストを作成し、許容される副作用の範囲を超えた場合に速やかに受診勧奨できる体制を整える必要がある。また、そのような資材を整備することは製造販売業者の責務である。(短期的課題)
- 使用者に刺激症状が発現することを理解いただいた上で、使用開始から2週間以内に刺激症状が悪化するのであれば、直ちに受診する必要があることを説明すべきである。(短期的課題)
- 本剤を使用したことがある人に限定して販売することも一案である。(短期的課題)
- 医療現場においては、20代～40代の女性には他のピーリング効果のある外用剤を選択している。(短期的課題)
- 販売時に使用するチェックリストに妊娠の有無(過去2週間程度の間に妊娠の可能性のある行為の有無を含む)の確認を入れ、この項目に該当しない場合に販売することにしてはどうか。(短期的課題)

- 副作用等の本剤の特性に鑑みると、本剤は要

踏まえると、本剤が要指導医薬品から一般用医薬品（第２類又は第３類医薬品）に移行した場合に登録販売者が対応しきれぬのか不安がある。 【⑤OTC 医薬品を取り巻く環境】 （特になし） 【⑥その他】 （特になし）	指導医薬品に留め置くことが必要ではないか。（中長期的課題） ○ 本剤の特性や製造販売後調査結果などを鑑み、一般用医薬品（第２類又は第３類医薬品）に移行した後も適正に販売される方法を検討することが必要ではないか。（中長期的課題）
総合的意見（総合的な連携対応策など）	
（特になし）	

（編注）

網掛け：パブリックコメントで御提出頂いた御意見を踏まえ新たな課題点及び対応策を追記。なお、最終的な検討会議結果報告書においては網掛けを外して公表する予定。

「候補成分のスイッチ OTC 化に係る検討会議での議論」
に対して寄せられた御意見等について

令和 6 年 9 月 6 日（金）から令和 6 年 9 月 12 日（木）まで御意見を募集したところ、アダパレンに関して 18 件の御意見が提出された。お寄せいただいた主な御意見は以下のとおり。なお、取りまとめの都合上、いただいた御意見は適宜要約した。

No.	提出者等	御意見
1	個人	禁忌や副作用など一般販売で克服出来る問題では無いと思われます スイッチ OTC 化は見送るべきではないでしょうか
2	個人以外	意見 にきびは高校生前後の若年層に患者が多いが、若年層は勉学等により受診機会が捻出しにくい状況である。また、ピーリング作用がある本成分はニキビを根本から治療できる有効性が高い薬剤であり、ニーズは高く、スイッチ OTC 化が望ましいと考える。 意見理由根拠 尋常性ざ瘡・酒さ治療ガイドライン 2023 において、アダパレンは炎症性皮膚炎に対し、「強く推奨する」とされており、OTC におけるニキビ治療の新たな選択肢となる。 塗布部位に乾燥、かゆみ、熱感等の刺激症状の副作用が半数近くの症例で発生するが、多くは軽微な症状であり、薬剤師からの販売時に副作用の情報や使用タイミング、副作用防止の為の説明（紫外線暴露を避ける等）を資材を交え十分に説明することで、適正使用や有事の際の適切な対応が可能と考えられる。 本成分は妊婦へは禁忌だが、販売時のチェックリストにより防止可能である。その意味から、本剤は対面販売が望ましいと考えられる。
3	個人	ニキビの薬は是非スイッチ OTC 化して欲しい。 ランソプラゾールとエソメプラゾールは医師会から反発があるかもしれないがスイッチ OTC 化したら今後は保険医療医薬品から対象を外して行く体制も進めたほうがいいです。でないとレセプトで診断名を上手く誤魔化していかない医薬品をどんどん出して医療費が膨らむ構造は改革した方がいい。
4	個人	ニキビで死ぬわけではないが、ニキビのためにただでさえ混み合う皮膚科に受診するというのがとても面倒。高校生であれば平日や土曜日の日中は学校があり、部活動までやっていたら受診する余裕はない。 市販で買えるのであればとても利便性がよい。妊娠などの危険性は薬局で注意喚起してくれればよく、妊娠しているなら受診も必須だから妊娠者での使用問題はそもそも噛み合っていない上、適正使用と適正運用ができれば問題にならない。さらにラットでの経口での問題であって外用での試験ではない。 そろそろ日本も市販医療品の格差を諸外国と比較して是正すべきではないか。
5	個人	候補成分アダパレンのスイッチ OTC 化に賛成します。

		ニキビは悩む人も多く、特に思春期に多く出ることから、見た目などで悩んだり、QOL の低下につながることも多くあります。 また悩んでいても皮膚科の受診に繋がらないことも多く、放置することにより悪化してしまい瘢痕などとして残ってしまうこともあります。 ニキビ治療薬が市販化されることにより、治療に対して前向きとなり、また薬局・ドラッグストアでの薬剤師などとの接点を持つことにより、必要に応じて受診につながるなどのネクストアクションが取りやすくなります。 国内においても処方・使用実績が多く、海外でも OTC 化されているなど安全性も評価できることを考えると市販化することでリスク・ベネフィットでもてもより利益を受ける人達が増えることが推察されます。このように救われる人が増える薬がスイッチ化されることは歓迎されるべきで、積極的に進められるべきであると考えます。
6	個人	ニキビ治療薬は OTC と医療用の差が著しく異なる領域と言え、アメリカ等とは大きく差がある分野と言える。スイッチが行われたら患者にとってはメリットは大きい。 ただアダパレンは使用当初の刺激感など誤った使用法をすると無用の脱落がでることと、妊婦禁忌の周知徹底が必要だろう。 企業にはチェックリストや eLearning のような販売者が見るものと患者向けの動画を準備されたい。
7	個人	アダパレンを成分とする尋常性ざ瘡治療薬のスイッチ OTC 化に賛成します。
8	個人	ニキビ薬の市販薬の選択肢が増えるのは、とても喜ばしいことです。 海外では既に市販薬として販売されていて、特に大きな問題は起きていないと聞きましたので、日本での市販薬化にも賛成いたします。
9	個人	<意見> OTC 化に賛成 <理由、根拠> 普段から使用しているが、副作用はなく、アメリカでも何年も前に市販されていて安全性は高い。 妊婦禁忌に対しては、動物実験において、経皮投与（ラット、ウサギ）で奇形の発生は認められていない。 奇形は経口投与のみで血漿や乳汁移行はないとなっている。皮膚科学会の反対理由が過剰な安全性を求めている。 副作用はどんな薬でもあると考えるので安全性という名の過剰な規制は反対です。 軽度のニキビで皮膚科の 1 分診察で待ち時間が長いのは苦痛。 ニキビに悩んでいる方々の助けとなる。
10	個人	意見募集するのであれば期間が 1 週間は短過ぎる。なぜ 1 週間なのか。
11	個人	アダパレンはすでにアメリカやカナダ、オーストラリアで市販化されています。 市販化されてから問題が起きているという大きな報告も出てきておりません。 私も中高時代にニキビにとっても悩まされ、学校に行くのが嫌になり、審美性も悪く思春期の蔑みの対象にもなります。そのため、一時期不登校にもなりました。

		ニキビ治療は生活の質に大きな影響を与えることが示唆されておりますし、治療のドロップアウト率が高いことも知られています。ニキビはアダパレンなどで早期に治療することで QOL 向上がすることもわかっております。 OTC 化をして、治療を身近にしていかなければならない薬の一つではないかなと考えております。未来の子供達に、私と同じ思いをさせないためにも。
12	個人以外	意見及び理由、根拠等： 意見 1：『薬剤の特性』の課題点等に対する対応策、考え方、意見等にて『刺激症状が発現してもしばらくは継続して使用する必要があることを薬剤師から販売時に明確に説明するべき』と示されている。そこで、刺激症状は「通常は軽微で一過性である」など医療用添付文書の記載に準じた薬剤師からの情報提供を行うことが必要と考える。 理由 1：多くの OTC 医薬品は刺激症状等が現れた場合には使用を中止するよう使用上の注意等に記載されている。その点が本剤では大きく異なることから医療用医薬品の情報提供を参考に生活者に分かりやすく一過性であることを伝えることが必要である。 意見 2：『薬剤の特性』の課題点等に対する対応策、考え方、意見等にて『効果の強弱が分かるようにする必要があるのではないか』と示されている。これに対しては、効果の強弱ではなく、殺菌・抗炎症等を機序とする既存一般用医薬品との相違が使用者にわかるよう、作用や使い方（どんなニキビに適するか等）など情報提供内容を整備することや、また、効能・効能の表現を「ニキビ」だけでなく「*皮ふの角化を調整し、毛穴のつまりを改善するニキビ薬です。」を付記するなどすることが妥当と考える。 理由 2：製品間の強弱については適正広告基準との関係で製造販売事業者が行うことは難しい面があることから、ニキビの状態や種類、OTC 医薬品として使われている有効成分の作用や特徴等を製造販売事業者から販売者の方々を通じて、生活者に伝達をし、その製品の選択に資することが現実的ではないか。 意見 3：『適正使用』の課題点等に対する対応策、考え方、意見等にて『本剤を使用したことがある人に限定して販売することも一案である。』と示されている。しかし、本剤の特性や市販後の安全性データから販売時のチェックリストによる確認や使用後に生じた状況が使用者が理解できるよう販売時の説明を充実すれば、初めて本剤を使用する人でも安全に使用できると考える。 理由 3：販売時の情報提供などにより適正使用は可能と考えられること、加えて、ニーズの中に受診機会を捻出できない生活者にとっても有益とされている中で使用経験者に限定することは OTC へのアクセスの妨げになる可能性がある。これらのことから使用経験者に限定すべきではないと考える。 意見・理由 4：『適正使用』の課題点等に対する対応策、考え方、意見等にて『医療現場においては、20 代？40 代の女性には他のピーリング効果のある外用剤を選択している』と示されている。しかし、20 代？40 代の女性すべてに本剤を使用させないということは過剰な販売規制である。年齢・性別のみをもって販売不可とすることは本来であれば本剤を使用できる女性の選択肢を制限することになるため適切

		ではない。 意見・理由 5 :『販売体制』の課題点等に対する対応策、考え方、意見等にて『副作用等の本剤の特性に鑑みると、本剤は要指導医薬品に留め置くことが必要ではないか』と示されている。しかし、要指導医薬品に留め置くことで、他のスイッチ OTC と比べて必要な方へのアクセスが制限されるので、そのような規制を設けるだけの根拠やデータがあるかは不明である。そのため、製造販売後調査期間中の使用実態、安全性情報等から別途検討する必要がある。
13	個人	アダパレンの副作用の刺激症状が半数で発生することの対策として、現行のディフェリンゲルよりも濃度が薄い（例えば 1/3 とか）濃度のアダパレンゲルも一緒に販売するのが良いのではないのでしょうか。 私も皮膚科外来でアダパレン使用歴のない患者に 1/3 濃度のアダパレンゲル（ディフェリン 15g+ダラシゲル 30g の混合）をしばしば処方するが、ほとんどの症例で刺激症状でドロップアウトせずにアダパレン外用を継続でき、かつその後アダパレン濃度を 1/2 や 1 倍濃度に上げることできる。
14	個人	薬局薬剤師です。アダパレンゲルのスイッチ OTC 化に強く賛成します。 アダパレンゲルは副作用として乾燥やかゆみなどが出ことは広く知られていますが、保湿剤を併用することでそれらの副作用が軽減できるため皮膚科診療では保湿剤の併用がよく行われます。このような知識は薬剤師であれば当然有しているものと考えられるため、販売時に薬剤師による説明を行えば対処可能なものと考えます。塗り薬において妊婦禁忌であることは患者本人は見逃しがちであるため、パッケージに大きく記載するとともに販売時に薬剤師からの確認があるとよいとおもわれます。 市販のニキビ治療薬は今まで限定的なものしかなかったため、アダパレンゲルが発売されて初めて市販薬でのニキビ治療が確立すると言っても過言ではないと思います。今まではアダパレンゲルを手に入れるために毎月何時間も皮膚科で受診待ちしていた人が OTC へ移行することで患者本人も時短になり、皮膚科医にとってもより重篤な疾患に集中できるため全体の医療効率のアップに働くことは間違いありません。 是非早期にスイッチ OTC 化をお願いします。
15	個人	アダパレンは何年も使っていますが、受験の時期や仕事など、平日、土曜の受診が難しく、定期受診を怠り再度悪化してしまっただけがあります。その期間に他成分の OTC を使って多少の悪化は防げていたと思いますが、もしアダパレンが OTC になれば、病院とほぼ同等な治療の継続がもっと楽になると思います。
16	個人	一般的な OTC のニキビ治療薬はニキビができた時のみ使用するものが多いが、アダパレンは刺激等の副作用がなければニキビが落ち着いているときでも継続使用することが効果発現には重要な薬であることを、分かりやすく説明できるようなフォーマットを作るべきと考えます。
17	個人	○本剤を使用したことがある人に限定して販売することも一案である。（短期的課題） ▼このような意見を構成員が挙げ、なおかつ"議論"として挙げることに国民として

		は膝から崩れ落ちる思いです。 OTC 化やこの検討会の存在意義そのものを否定するような発言を一案として構成員自ら出して、あまつさえそれを報告書に挙げてしまうとはどういう了見でしょうか？ ○医療用医薬品では、妊婦及び妊娠の可能性のある女性に対する使用が禁忌に指定されているため、これらの人は使用を控えなければならない。 ○販売時に使用するチェックリストに妊娠の有無（過去 2 週間程度の間に妊娠の可能性のある行為の有無を含む）の確認を入れ、この項目に該当しない場合に販売することにしてはどうか。（短期的課題） ▼実際、催奇形性があるかということの可能性は極めて低そうです。米国の添付文書（医療用）では CONTRAINDICATIONS の項で妊婦に関する言及はありません。 https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=aacd5ec4-e2fa-460e-aaae-a0aba5c052e5 また、以前の FDA pregnancy category では C でした。 Safe Use of Adapalene 0.1 % Gel in a non-Prescription Environment (J Drugs Dermatol. 2021 Dec 1;20(12):1330-1335. doi: 10.36849/jdd.6527.) によると、"アダパレン 0.1% ゲルは、処方箋なしで購入できるニキビ治療薬として安全かつ効果的です。入手可能な証拠に基づくと、妊娠中のアダパレンの使用は胎児に害を及ぼしません"と結論付けています。 サリドマイドなどの明確な催奇形性があるならともかく、念のため禁忌程度のアダパレンに対して（もちろん他剤を優先し長期使用は避けたほうがいいと思いますが）販売時に（過去 2 週間程度の間に妊娠の可能性のある行為の有無を含む）の確認を入れるのはプライバシーに踏みこみすぎではないでしょうか？ 医療用添付文書に書いてあるから、ではなく専門家として根拠を以て議論ください。（たしかに 2014 発刊の Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk 10th Edition には 1st trimester の使用は避けろと書いてありますが、新しい知見も出てきています） 議事録出すのがいつも時間かかりすぎではないでしょうか？ AI にさせたらいいのではないのでしょうか？ 意見募集期間が短すぎます。そしてパブコメ募集中であることを薬剤師会、病院薬剤師会へ通達してはいかがでしょうか？
18	個人	OTC 化して欲しいです 理由は近所にニキビ治療できる皮膚科がないので受診のために仕事を休み、長距離運転をし受診となり QOL の低下です。 販売時の注意点はあるでしょうが、処方箋薬剤よりは入手のハードルが下がりニキビに悩む身としては切実な問題です。

トリプタン系片頭痛薬の再検討の経緯

1. 前回（2017～2018年）検討当時の議論

（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）

（1）2018年の検討経緯

- ・ 2017年11月15日 第3回医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議



- ・ 2017年12月27日～2018年1月26日 パブリックコメント実施（全2件、賛成2）



- ・ 2018年3月16日 第4回医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議

（2）検討会議結果

OTCとすることの可否：否（次ページ参照）

2. 再検討の経緯

- ・ 2021年3月 検討会議の開催要綱の改正（※1）

※1 規制改革実施計画（令和2年7月17日閣議決定）を踏まえ、検討会議の目的として、スイッチ化する上での課題点を整理し、さらに、その解決策を検討することと明記。



これら5成分について、前回（2017～2018年）の検討において指摘された課題を巡る現状を整理するとともに、その解決策を検討したい。

要望された成分のスイッチ OTC 化の妥当性に係る検討会議結果について

1. 要望内容

要望番号	H28-4 H28-5 H28-6 H28-7 H28-8	要望者	個人
要望内容		成分名	H28-4：リザトリプタン安息香酸塩 H28-5：スマトリプタンコハク酸塩 H28-6：エレトリプタン臭化水素酸塩 H28-7：ナラトリプタン塩酸塩 H28-8：ゾルミトリプタン
		効能・効果	片頭痛

2. 検討会議結果

OTC とすることの可否	否
OTC とする際の留意事項・ その他検討会議における 議論	○片頭痛を効能・効果とする医薬品は、OTC とすることは認められない。 ○OTC 化が認められない理由として、以下の意見がある。 - 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。 - スイッチ OTC として承認された医薬品については、医薬品医療機器法第 4 条第 5 項第 4 号の厚生労働省令で定める期間の経過後、特段の問題がなければ、要指導医薬品からインターネット販売が可能な一般用医薬品へと移行される。要指導医薬品として継続できる制度であることが必要であること。 ○その他として、以下の意見がある。 - 上記の環境整備が図られた上で、片頭痛の診断を受け、医師の指導を受けている者に対して、「再発例に限る」「セルフチェックシートを活用すること」「包装単位を必要最小量にする」ということに限定した内容とすべきである。

2017年度の検討時に指摘された課題を巡る現状①

資料3-2

OTCとする際の留意事項・その他 検討会議における議論	現状の見解（案）
○OTC化が認められない理由として以下の意見がある。 ・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	以前に医師から片頭痛の診断・治療を受けたことがある方に限定することにより、自身の症状が片頭痛によるものであると判断することが可能になるものと考えられる。また、患者自身の使用に係る判断に資する資材を準備することで、対応可能と考える。
・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	現在、以下の9か国において、OTCとして承認されている実績がある。 リザトリプタン：スウェーデン、ニュージーランド、スイス スマトリプタン：イギリス、ドイツ、スウェーデン、ニュージーランド、フィンランド、メキシコ、スイス、アイルランド、オーストリア ナラトリプタン：ドイツ、スイス ゾルミトリプタン：イギリス、スウェーデン、ニュージーランド、オーストリア、スイス 出典：AESGP https://otc.aesgp.eu/(2024年8月調査) https://otc.aesgp.eu/#by-parameter(2023年12月調査)
・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。	頭痛の診療ガイドライン2021によると、MOHの診断基準として以下の記載がある。 A. 以前から頭痛疾患をもつ患者において、頭痛は1ヵ月に15日以上存在する。 B. 1種類以上の急性期または対処的頭痛治療薬を3か月を超えて定期的に乱用している。 C. ほかに最適なICHD-3の診断がない トリプタンの販売に際しては、上記のMOHの患者を排除するため、店頭にて鎮痛剤の服用有無、期間、頻度を確認し、使用過多による症状であることが疑われる場合には医療機関の受診を促すことが必要である。また、短期間の服用に留めるよう服薬指導と、包装単位を小包装にすることも MOH の回避に効果的であると考えられる。

2017年度の検討時に指摘された課題を巡る現状②

OTCとする際の留意事項・その他 検討会議における議論	現状の見解（案）
	さらには、片頭痛の患者の中には、本来はトリプタンの対象であるにも関わらず、緊急的に自身の症状を緩和するために一般用医薬品のNSAIDsの使用が想定され、トリプタンのスイッチ OTC 化を通じて、片頭痛に対する知識を啓発し、適正使用を推進することは、NSAIDs の漫然とした使用による MOH の回避にも寄与するものと考えられる。
スイッチOTCとして承認された医薬品については 医薬品医療機器法第4条第5項第4号の厚生 労働省令で定める期間の経過後、特段の問題 がなければ、要指導医薬品からインターネット販 売が可能な一般用医薬品へと移行される。要 指導医薬品として継続できる制度であることが 必要であること。	トリプタンの製造販売後調査期間中の安全性情報などから、インターネット販売にて 本剤の適正使用が担保できるか、また、どのような問題が生じ得るかについて別途検 討していく。
○その他として、以下の意見がある。 ・上記の環境整備が図られた上で、片頭痛の診 断を受け、医師の指導を受けている者に対し、 「再発例に限る」「チェックシートを活用すること」 「包装単位を必要最小量にする」ということに限 定した内容とすべきである。	以前に医師から片頭痛の診断・治療を受けたことがある方に限定すること、店頭で 薬剤師がチェックシートの確認や相談用ガイドを用いて使用上の注意等の説明を行 うこと、また包装単位を小包装にすることで適正使用が可能になると考えられる。更 に、患者自身の判断に資する資材を準備することで適正使用や濫用対策になると 考える。

OTCトリプタンの対象（案）

- ✓頭痛は大まかに一次性頭痛（主に片頭痛や緊張型頭痛）と二次性頭痛に分類され、緊急性を伴う二次性頭痛については、医療機関での診療が必要な状態であることを患者に理解してもらい、医療機関への連絡や紹介を含め直ちに医療機関での診療につなげるようにする。
- ✓一次性頭痛に対する第一選択薬はアセトアミノフェンやNSAIDsであるが、以前に医師から片頭痛と診断された方が再発し、かつ、症状が安定している方にのみOTCトリプタンが選択肢となる。なお、症状の安定を薬剤師及び患者自身が十分に確認できるようにするため、併せてそれに資する資材作成を行う。
- ✓OTCトリプタンは片頭痛の発現後できるだけ早く服用することが望ましく、薬局からOTCトリプタンが入手可能になれば、より速やかに服用できる。予防を目的として使用しない。
- ✓1回の服用、もしくは効果不十分による追加服用をしても効果が見られない場合や副作用が生じた場合は受診を促す。

頭痛のお悩み症状 相談用ガイド（例） 1P

参考資料

頭痛の診療ガイドライン2021（監修 日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会）
プラクティスガイダンス：OTCスマトリプタン（王立英国薬剤師会）
OTC医薬品学（渡辺謹三ら,南江堂）、薬剤師のトリアージハンドブック（監修 佐仲雅樹）
専門医が解説する「頭痛」のこと（<https://med.sawai.co.jp/headache/001.html>）
Table: レッドフラグサインとそれに対応する頭痛の原因-MSDマニュアル プロフェッショナル版
(msdmanuals.com)

あなたの頭痛の症状は、

- ☐ 突然起こった頭痛である
- ☐ これまで経験したなかで最も激しい痛みである
- ☐ 初めて経験するような種類の痛みである
- ☐ 痛みが徐々に強くなっている
- ☐ 性行為、排便、排尿、労作、咳、入浴、シャワーなどをきっかけに突然の激しい頭痛を起こす

該当あり

直ちに受診

該当なし

以前に、医師から片頭痛の診断・治療を受けたことがある

はい

16歳以上である

はい

1年以上前から片頭痛の症状があるか、
または過去に5回以上片頭痛の症状が
あり、かつトリプタンの服用でその症状が
改善する

はい

一旦、解熱鎮痛薬を
勧めるとともに受診
の継続を勧める

いいえ

一旦、解熱鎮痛薬を
勧めるとともに受診
の継続を勧める

いいえ

典型的な片頭痛の症状の有無

- ☐ 脈に合わせて頭の片側あるいは両側がズキンズキンと脈打つよう
な痛みがある
- ☐ 痛みが数時間から3日間程度続く
- ☐ 頭痛に吐き気や嘔吐が伴うことがある
- ☐ 光や音に敏感になることがある
- ☐ 起きていられない、外出できないなど、日常生活に支障をきたす

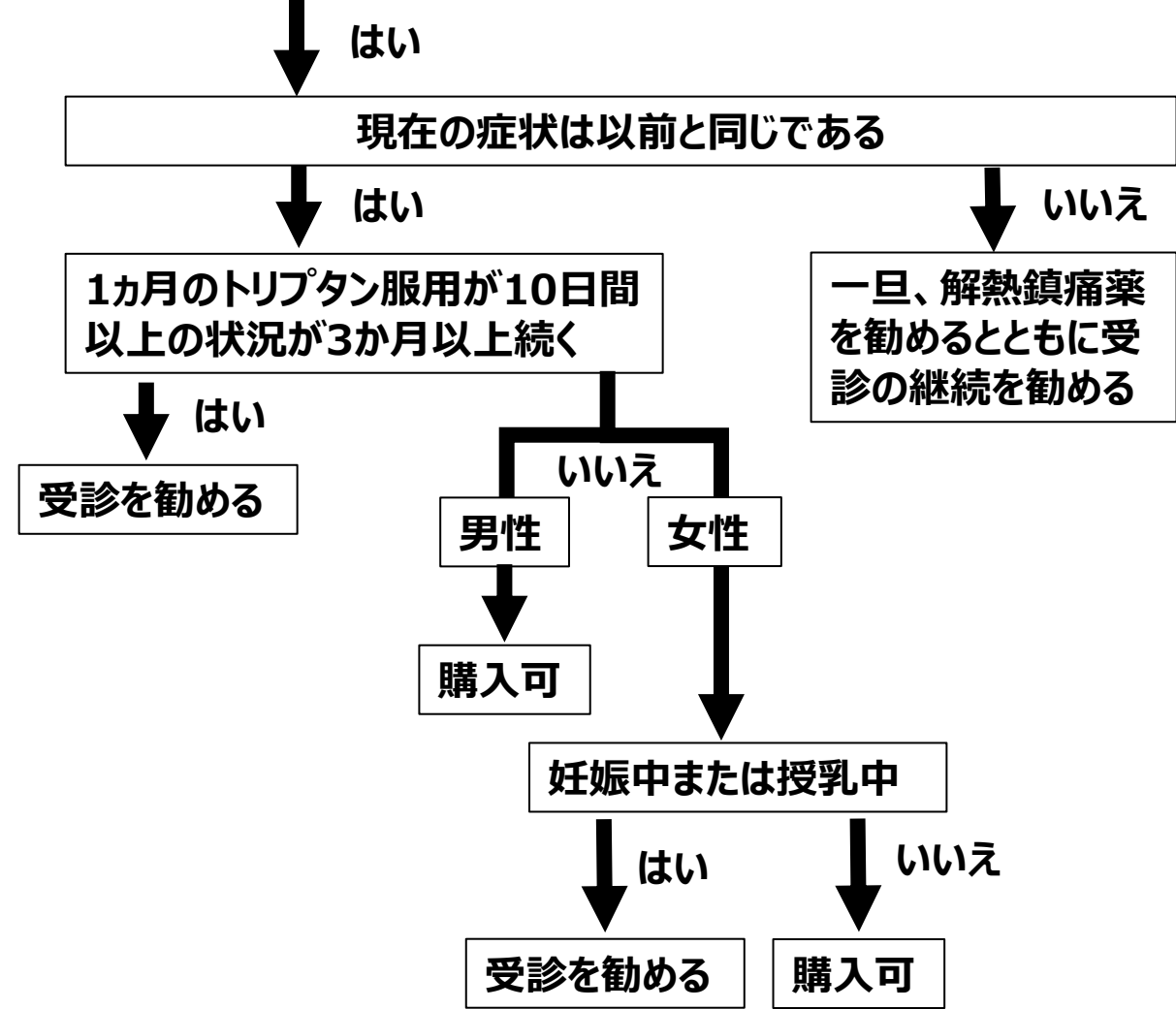
はい

一旦、解熱鎮痛薬を
勧めるとともに医師の
確定診断を求める

いいえ

解熱鎮痛薬を勧める。
不変・悪化の場合、
速やかな受診を促す

頭痛のお悩み症状 相談用ガイド（例） 2P(1Pから続く)



パブリックコメント（案）のとりまとめ（イメージ）

※本検討会議後に当日の議論を反映予定

1. 候補成分の情報

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. 検討会議での議論

スイッチ OTC 化のニーズ等 ¹	
○ 片頭痛の症状に悩まされている方に対して対処方法の選択肢を広げ、その機会を提供することは有意義であり、QOL の改善に大きく寄与する。	
スイッチ OTC 化する上での課題点等 ²	課題点等に対する対応策、考え方、意見等 ³
【①薬剤の特性】 (特になし)	
【②疾患の特性】 ○ 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。	○ 頭痛は大まかに一次性頭痛（主に片頭痛や緊張型頭痛）と二次性頭痛に分類され、緊急性を伴う二次性頭痛については、受診勧奨を行う。 ○ 使用者を以前に医師から片頭痛の診断・治療を受けたことがある方でかつ症状が安定している方に限定することにより、自身の症状が片頭痛によるものであると判断することが可能になるものと考えられる。また、症状の安定を薬剤師及び患者自身が十分に確認できるようにするため、併せてそれに資する資材作成を行う。
【③適正使用】 ○ 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系医薬品がある。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	○ 頭痛の診療ガイドライン 2021 には MOH の診断基準として、A.以前から頭痛疾患をもつ患者において、頭痛は 1 ヶ月に 15 日以上存在する、B.1 種類以上の急性期または対処的頭痛治療薬を 3 か月を超えて定期的に乱用して

¹ 2017～2018 年のパブリックコメント募集時に寄せられた御意見から抜粋（一部改変）² 前回検討結果から抜粋（一部改変）³ 資料 3-1 を反映

状ではリスクが高い。	いる、C.ほかに最適な ICHD-3 の診断がない、と記載されている。トリプタンの販売に際しては、上記の MOH の患者を排除するため、店頭にて鎮痛剤の服用有無、期間、頻度を確認し、使用過多による症状であることが疑われる場合には医療機関の受診を促すことが必要である。 ○ また、短期間の服用に留めるような服薬指導として、1 回の服用又は効果不十分による追加服用をしても効果が見られない場合や副作用が生じた場合は受診を促すことや、包装単位に必要最小量の制限を付すことも MOH の回避に効果的であると考えられる。 ○ 加えて、片頭痛の患者の中には、本来はトリプタンの対象であるにも関わらず、緊急的に自身の症状を緩和するために一般用医薬品の NSAIDs を使用している方が想定されるため、トリプタンのスイッチ OTC 化を通じて、片頭痛に対する知識を啓発し、適正使用を推進することは、NSAIDs の漫然とした使用による MOH の回避にも寄与するものと考えられる。
○ 要指導医薬品として継続できる体制が整備された上で、片頭痛の診断を受け、医師の指導を受けている者に対して、「再発例に限る」「セルフチェックシートを活用すること」「包装単位を必要最小量にする」ということに限定した内容とすべきである。	○ 以前に医師から片頭痛の診断・治療を受けたことがある方に限定すること、店頭で薬剤師がセルフチェックシートの確認や使用者ガイドを用いて使用上の注意等の説明を行うこと、また包装単位を必要最小量にすることで適正使用が可能になると考えられる。更に、患者自身の判断に資する資材を準備することで適正使用や濫用対策になると考える。
【④販売体制】 (特になし)	
【⑤OTC 医薬品を取り巻く環境】 ○ スイッチ OTC として承認された医薬品については、製造販売後調査終了後、特段の問題がなければ要指導医薬品からインターネット販売が可能な一般用医薬品へと移行	○ トリプタン系医薬品の製造販売後調査期間中の安全性情報などから、インターネット販売にて本剤の短期使用が担保できるか、また、どのような問題が生じ得るかについて別途検

される。要指導医薬品として継続できる制度であることが必要である。	討していく。
【⑥その他】 ○ 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。	○ 現在、以下の 9 か国において、OTC として承認されている実績がある。 ● リザトリプタン安息香酸塩酸塩：スウェーデン、ニュージーランド、スイス ● スマトリプタンコハク酸塩：イギリス、ドイツ、スウェーデン、ニュージーランド、フィンランド、メキシコ、スイス、アイルランド、オーストリア ● ナラトリプタン塩酸塩：ドイツ、スイス ● ゴルミトリプタン：イギリス、スウェーデン、ニュージーランド、オーストリア、スイス 出典：AESGP https://otc.aesgp.eu/ (2024 年 8 月調査) https://otc.aesgp.eu/#by-parameter (2023 年 12 月調査)
総合的意見（総合的な連携対応策など）	
（特になし）	

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 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) 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</td><td>[承認時] 傾眠 7.7% [使用成績調査時] 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 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) 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	[承認時] 傾眠 7.7% [使用成績調査時] 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 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) 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	[承認時] 傾眠 7.7% [使用成績調査時] 該当なし					
	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. 論点

1. 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

2. 安全性・適正使用の観点で特記すべき事項について

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

貯法：室温保存
有効期間：3年

5-HT_{1B/1D}受容体作動型片頭痛治療剤

	錠10mg	RPD錠10mg
承認番号	21500AMY00109000	21500AMY00110000
販売開始	2003年 9月	

リザトリプタン安息香酸塩錠・口腔内崩壊錠

マクサルト®錠10mg マクサルトRPD®錠10mg

製薬

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋に
より使用すること

Maxalt® Tablets 10mg, Maxalt RPD® Tablets 10mg

ORGANON

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症（冠動脈攣縮）のある患者〔不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれることがある。〕
- 2.3 脳血管障害や一過性脳虚血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。〕
- 2.4 末梢血管障害を有する患者〔症状を悪化させる可能性が考えられる。〕
- 2.5 コントロールされていない高血圧症の患者〔一過性の血圧上昇を引き起こすことがある。〕
- 2.6 重度の肝機能障害を有する患者 [9.3.1 参照]
- 2.7 血液透析中の患者 [9.2.1、16.6.1 参照]
- 2.8 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 [10.1 参照]
- 2.9 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 [10.1 参照]
- 2.10 プロプラノロール塩酸塩を投与中の患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	マクサルト®錠10mg	マクサルトRPD®錠10mg
有効成分	1錠中 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)	
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファードキペン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム	ゼラチン、D-マンニトール、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、香料、グリシン

3.2 製剤の性状

販売名	マクサルト®錠10mg	マクサルトRPD®錠10mg
剤形	素錠	口腔内崩壊錠
性状	長円形・微帯赤色	円形・白色
外形	   長径：11.9mm 短径：4.8mm 厚さ：3.8mm 質量：190.0mg	   直径：12.0～13.8mm 厚さ：5.1mm 質量：64.0mg
識別コード	MSD267	—

4. 効能又は効果

片頭痛

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準¹⁾により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と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。
 - ・今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
 - ・片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常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
- 5.2 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと。

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 本剤投与により全く効果が認められない場合は、その発作に対して追加投与をしないこと。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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 心血管系の疾患が認められない患者においても、重篤な心疾患が極めてまれに発生することがある。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。[9.1.1、11.1.2 参照]
- 8.2 片頭痛あるいは本剤投与により眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事させないよう十分注意すること。
- 8.3 本剤を含むトリプタン系薬剤により、頭痛が悪化することがあるので、頭痛の改善を認めない場合には、「薬剤の使用過多による頭痛」の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと¹⁾。[11.1.9 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 虚血性心疾患の可能性のある患者
例えば、以下のような患者では不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれるおそれがある。[8.1、11.1.2 参照]
 - ・虚血性心疾患を疑わせる重篤な不整脈のある患者
 - ・閉経後の女性
 - ・40歳以上の男性
 - ・冠動脈疾患の危険因子を有する患者
 - 9.1.2 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。[11.1.4 参照]
 - 9.1.3 脳血管障害の可能性のある患者
脳血管障害があらわれるおそれがある。
 - 9.1.4 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
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。[11.1.3 参照]
 - 9.1.5 コントロールされている高血圧症患者
一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇がみられたとの報告がある。
- 9.2 腎機能障害患者
 - 9.2.1 血液透析中の患者
投与しないこと。透析患者に本剤を投与したとき、健康成人に比べAUCが増加したとの報告がある（外国人データ）。[2.7、16.6.1 参照]
- 9.3 肝機能障害患者
 - 9.3.1 重度の肝機能障害患者
投与しないこと。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。[2.6、16.6.2 参照]

9.3.2 肝機能障害患者（重度の肝機能障害患者を除く）

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。[16.6.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン製剤 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） [2.8 参照]	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 本剤投与後にエルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以上の間隔をあけて投与すること。	5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬との薬理的相加作用により、相互に作用（血管収縮作用）を増強させる。
5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 スマトリプタンコハク酸塩（イミグラン） ゾルミトリプタン（ゾーミッグ） エレクトリプタン臭化水素酸塩（レルパックス） ナラトリプタン塩酸塩（アマージ） [2.8 参照]	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 本剤投与後に他の5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬を投与する場合、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 [2.9、16.4.2、16.7.1 参照]	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ある。
プロプラノロール塩酸塩（インデラル） [2.10、16.4.2、16.7.2 参照]	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ある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

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

11.1.2 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があらわれることがある。本剤投与後、胸痛、胸部圧迫感等の一過性の症状（強度で咽喉頭部に及ぶ場合がある）があらわれることがある。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。[8.1、9.1.1 参照]

11.1.3 頻脈（WPW症候群における）（頻度不明）

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。[9.1.4 参照]

11.1.4 てんかん様発作（頻度不明）

[9.1.2 参照]

11.1.5 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。

11.1.6 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）

11.1.7 呼吸困難（頻度不明）

11.1.8 失神（頻度不明）

11.1.9 薬剤の使用過多による頭痛（頻度不明）

[8.3 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
全身症状		倦怠感、脱力、胸痛、冷感	無力症・疲労
循環器		動悸	頻脈、高血圧
消化器		悪心、嘔吐、下痢、口内乾燥、口渇、腹痛	消化不良
筋・骨格系		硬直	頸部痛、局所性重圧感、局所性絞扼感、筋力低下、顔面痛
精神神経系	傾眠（7.7%）	めまい、感覚減退、錯感覚、知覚過敏	頭痛、精神明瞭性の減退、不眠症、振戦、運動失調、神経過敏、失見当識、多幸症
呼吸器		鼻乾燥	咽頭不快感、喘鳴
皮膚		蕁麻疹、そう痒症	潮紅、発汗、発疹
肝臓		肝機能異常（ALT上昇、AST上昇等）	
その他		CK上昇、光視症、頻尿、食欲減退	霧視、ほてり、温感、味覚異常

13. 過量投与

13.1 症状

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・血管系的事象である。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。

13.2 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

- 14.1.1 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈RPD錠〉

- 14.1.2 服用直前まで外袋を開封しないこと。
14.1.3 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こと。
14.1.4 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 経口投与

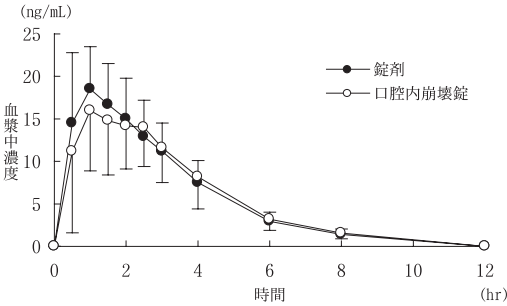
健康成人男子にリザトリプタン錠剤又は口腔内崩壊錠10mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体はそれぞれ投与後1.0及び1.3時間に最高血漿中濃度（C_{max}）に到達し、1.6及び1.7時間の半減期で消失した。N-脱メチル体のAUC_{0-∞}は、リザトリプタンの14%及び11%であった。

健康成人男子におけるリザトリプタン10mg単回経口投与後の未変化体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

(2) 静脈内投与

健康成人にリザトリプタン1～4mgを単回静脈内投与^{注1)}したとき、血漿クリアランスは1062mL/min、定常状態分布容積は127Lであった（外国人データ）。

(3) 片頭痛患者

片頭痛患者にリザトリプタン5mg錠を単回経口投与^{注2)}したとき、AUC、C_{max}及びT_{max}は発作時と非発作時で差はなく、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（外国人データ）。

16.1.2 反復投与

健康成人男女にリザトリプタン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^{注3)}及び5日目に1回空腹時経口投与したとき、AUC_{0-24hr}の幾何平均比（5日目/1日目）は未変化体で0.99であり、N-脱メチル体では1.11であった。

健康成人にリザトリプタン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^{注3)}及び5日目に1回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

投与日	1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（男性n=11、女性n=11）

a)：3日目のT_{max}は3回目投与後の経過時間

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男子にリザトリプタン5mg^{注4)}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、未変化体及びN-脱メチル体共に空腹時と比べ、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プタン5mg^{注5)}カプセル剤空腹時及び食後単回経口投与後の未変化体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

16.2.2 初回通過効果の有無及び生物学的利用率

リザトリプタンは初回通過効果を受ける。健康成人にリザトリプタン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（外国人データ）。

16.4 代謝

16.4.1 健康成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^{注6)}、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（外国人データ）。

16.4.2 リザトリプタンの主要代謝経路は、A型MAO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。[10.1 参照]

16.4.3 リザトリプタンは、各種ヒト肝チトクロムP450各分子種（CYP3A4/5、1A2、2C9、2C19、2E1）のマーカー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）（*in vitro*）。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人にリザトリプ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、未変化体及びN-脱メチル体の尿中排泄率は、リザトリプタン錠剤投与ではそれぞれ約14%及び1.3%、口腔内崩壊錠投与ではそれぞれ約12%及び1.1%であった。

16.5.2 健康成人に¹⁴C標識リザトリプタン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（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス10～60mL/min/1.73m²）にリザトリプタン5mg液剤を経口投与^{注7)}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（外国人データ）。[2.7、9.2.1 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

軽度から中等度の肝機能障害患者にリザトリプタン5mg錠を経口投与^{注8)}した後の薬物動態は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。N-脱メチル体の血漿中濃度は、健康成人に比べ肝機能障害患者で有意に低下した（外国人データ）。[9.3.1、9.3.2 参照]

16.6.3 高齢者

健康高齢者（65～77歳）にリザトリプタン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²⁾（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 モクロベミド

A型MAO阻害薬（モクロベミド：国内未承認）150mgを健康成人に1日3回4日間反復経口投与し、4日目にリザトリプタン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プタン未変化体のAUC及びC_{max}は非併用時のそれぞれ2.19倍及び1.41倍、N-脱メチル体ではそれぞれ5.34倍及び2.64倍となった³⁾（外国人データ）。[10.1 参照]

16.7.2 プロプラノロール塩酸塩

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又は8日目にリザトリプタン10mg錠を単回経口投与したとき、プロプラノロール塩酸塩併用時のリザトリプタンの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⁴⁾（外国人データ）。[10.1 参照]

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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

日本人片頭痛患者140例を対象に、片頭痛発作発現時にリザトリプタン10mg錠又はプラセボ錠1錠を単回経口投与する二重盲検比較試験を実施した。投与2時間後の頭痛改善率（頭痛の程度が「重度」又は「中等度」から「軽度」又は「なし」に改善した割合）は10mg群が59.4%（41/69例）、プラセボ群が34.3%（24/70例）であり、10mg群の頭痛改善率はプラセボ群と比べて有意に高かった（片側p<0.025）。

10mg群の自覚症状及び他覚所見に関する副作用の発現頻度は23.2%（16/69例）、臨床検査値に関する副作用の発現頻度は2.9%（2/69例）であった。主な副作用は傾眠8.7%（6/69例）、倦怠感4.3%（3/69例）、脱力、嘔吐、浮動性めまい、感覚減退及びALT上昇が各2.9%（2/69例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相オープン試験

日本人片頭痛患者41例を対象に、片頭痛発作発現時にリザトリブタン10mg口腔内崩壊錠1錠を単回経口投与する試験を実施した。本剤投与2時間後の頭痛改善率は80.0%（32/40例）であった。本剤投与による自覚症状及び他覚所見に関する副作用の発現頻度は22.0%（9/41例）、臨床検査値に関する副作用の発現頻度は4.9%（2/41例）であった。主な副作用は傾眠17.1%（7/41例）であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相長期投与試験

日本人片頭痛患者42例を対象に、片頭痛発作発現時にリザトリブタン10mg口腔内崩壊錠1錠（1発作24時間以内に最大3錠まで投与可能）^注を最長21週間経口投与する試験を実施した。片頭痛発作回数別の本剤1錠目投与2時間後の頭痛改善率は、それぞれ発作1回目が73.8%（31/42例）、2回目が77.8%（28/36例）、3回目が69.0%（20/29例）、4回目が70.8%（17/24例）、5回目が90.9%（20/22例）であった。本剤の投与回数の増加に伴う治療効果の減弱は認められなかった。

本剤投与による自覚症状及び他覚所見に関する副作用の発現頻度は23.8%（10/42例）、臨床検査値に関する副作用の発現頻度は4.8%（2/42例）であった。主な副作用は傾眠9.5%（4/42例）、倦怠感及び浮動性めまいが各7.1%（3/42例）であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（再発発作試験）

外国人片頭痛患者1218例を対象に、片頭痛発作発現時にリザトリブタン5mg^注錠、10mg錠又はプラセボ錠1錠を1回経口投与する（頭痛改善後に再発した場合は、24時間以内の2回目までの再発に対し投与する）^注二重盲検比較試験を実施した。投与2時間後の頭痛改善率は10mg群が70.8%（322/455例）、プラセボ群が35.1%（106/302例）であり、10mg群の頭痛改善率はプラセボ群と比べて有意に高かった（ $p<0.05$ ）。また、頭痛再発時においても、10mg群はプラセボ群と比べて高い頭痛改善率を示した。10mg群の自覚症状及び他覚所見に関する副作用の発現頻度は30.7%（140/456例）、臨床検査値に関する副作用の発現頻度は0.4%（2/456例）であった。主な副作用は浮動性めまい8.1%（37/456例）、傾眠7.2%（33/456例）、無力感5.3%（24/456例）、嘔気3.3%（15/456例）であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（繰り返し発作試験）

外国人片頭痛患者407例を対象に、片頭痛発作発現時にリザトリブタン10mg錠又はプラセボ錠1錠（1発作24時間以内に同用量を最大3錠まで投与可能）^注を、4回の発作に対して経口投与する二重盲検比較試験を実施した。第1発作における投与2時間後の頭痛改善率は10mg群が76.9%（246/320例）、プラセボ群が36.6%（30/82例）であり、10mg群の頭痛改善率はプラセボ群と比べて有意に高かった（ $p<0.05$ ）。また、第2～第4発作においても、10mg群は一貫してプラセボ群より高い頭痛改善率を示した。10mg群の自覚症状及び他覚所見に関する副作用の発現頻度は46.1%（182/395例）、臨床検査値に関する副作用の発現頻度は1.8%（7/395例）であった。主な副作用は浮動性めまい12.7%（50/395例）、傾眠11.9%（47/395例）、嘔気6.6%（26/395例）、無力感5.8%（23/395例）、錯感覚5.6%（22/395例）であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

外国人片頭痛患者1099例を対象に、片頭痛発作発現時にリザトリブタン5mg^注錠、10mg錠、スマトリブタン100mg錠又はプラセボ錠を単回経口投与する二重盲検比較試験を実施した。投与2時間後の頭痛改善率は10mg群が67.0%（258/385例）、プラセボ群が40.3%（64/159例）であり、10mg群の頭痛改善率はプラセボ群と比べて有意に高かった（ $p<0.05$ ）。10mg群の自覚症状及び他覚所見に関する副作用の発現頻度は32.6%（126/387例）、臨床検査値に関する副作用の発現頻度は0.8%（3/387例）であった。主な副作用は傾眠6.7%（26/387例）、浮動性めまい5.9%（23/387例）、無力感5.9%（23/387例）、嘔気3.4%（13/387例）であった。

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。

18. 薬効薬理

18.1 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_{1D}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^{5) -10)}。

18.2 5-HT_{1B/1D}受容体に対する選択的結合

リザトリブタンは、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（*in vitro*）。

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

リザトリブタンは、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とほぼ変わらない作動薬としての活性を示した（*in vitro*）。

18.4 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（10⁻⁸～10⁻⁵M）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示さなかった^{5) -8)}（*in vitro*）。

18.5 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。

18.6 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⁹⁾。

18.7 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⁹⁾。

18.8 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¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

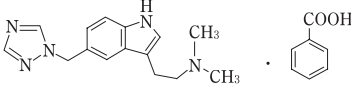
一般名：リザトリブタン安息香酸塩（Rizatriptan Benzoate）

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

分子式：C₁₅H₁₉N₅・C₇H₆O₂

分子量：391.47

化学構造式：



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

22. 包装

〈マクスルト®錠10mg〉

6錠 [6錠（PTP）×1]

18錠 [6錠（PTP）×3]

〈マクスルトRPD®錠10mg〉

6錠 [3錠（ポリプロピレンケース）×2]

18錠 [3錠（ポリプロピレンケース）×6]

23. 主要文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society：Cephalalgia. 2018；38：1-211
- 2) Musson, D.G. et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2001；39：447-452
- 3) van Haarst, A.D. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 1999；48：190-196
- 4) Goldberg, M.R. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 2001；52：69-76
- 5) Longmore, J. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 1998；46：577-582
- 6) Ferro, A. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 1995；40：245-251
- 7) Longmore, J. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 1996；42：431-441
- 8) Longmore, J. et al.：Funct. Neurol. 1997；12：3-9
- 9) Williamson, D.J. et al.：Eur. J. Pharmacol. 1997；328：61-64
- 10) Cumberbatch, M.J. et al.：Eur. J. Pharmacol. 1997；328：37-40

** 24. 文献請求先及び問い合わせ先

オルガノン株式会社 カスタマーサポートセンター
東京都港区南青山1-24-3
フリーダイヤル 0120-095-213

26. 製造販売業者等

** 製造販売元

オルガノン株式会社
東京都港区南青山1-24-3

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 100m 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なため、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。

	について	
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⁾ 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
	英国	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
	仏国	用法・用量
		備考
	独国	販売名（企業名）
		承認なし
		効能・効果
	独国	用法・用量
		備考
	米国	販売名（企業名）
		承認なし
	米国	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. 論点

1. 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

2. 安全性・適正使用の観点で特記すべき事項について

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）

貯法：室温保存

有効期間：3年

イミグラン錠50

IMIGRAN Tablets



規制区分：

劇薬、

処方箋医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方箋

により使用すること

承認番号 21300AMZ00480

販売開始 2001年8月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症（冠動脈攣縮）のある患者〔不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれることがある〕
- 2.3 脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者〔脳血管障害や一過性脳虚血性発作があらわれることがある〕
- 2.4 末梢血管障害を有する患者〔症状を悪化させる可能性が考えられる〕
- 2.5 コントロールされていない高血圧症の患者〔一過性の血圧上昇を引き起こすことがある〕
- 2.6 重篤な肝機能障害を有する患者〔9.3.1参照〕
- 2.7 エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、あるいは他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬を投与中の患者〔10.1参照〕
- 2.8 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〔10.1、16.7.1参照〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イミグラン錠50
有効成分	1錠中 スマトリプタンコハク酸塩70mg (スマトリプタンとして50mg)
添加剤	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

3.2 製剤の性状

販売名	イミグラン錠50
剤形・性状	白色のフィルムコーティング錠
識別コード	GX ES3
表 (直径)	 7.6mm
裏	
側面 (厚さ)	 3.4mm
質量	153mg

4. 効能又は効果

片頭痛

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準¹⁾により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。特に次のような患者は、くも膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるので、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行之、頭痛の原因を確認してから投与すること。
 - ・今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
 - ・片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者

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

6. 用法及び用量

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日の総投与量を200mg以内とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は頭痛発現時にのみ使用し、予防的には使用しないこと。
- 7.2 本剤投与により全く効果が認められない場合は、その発作に対して追加投与をしないこと。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。
- 7.3 スマトリプ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。
 - ・経口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
 - ・注射液投与後に経口剤を追加投与する場合には1時間以上
 - ・点鼻液投与後に経口剤を追加投与する場合には2時間以上

8. 重要な基本的注意

- 8.1 心血管系の疾患が認められない患者においても、重篤な心疾患が極めてまれに発生することがある。〔9.1.1、11.1.2参照〕
- 8.2 片頭痛あるいは本剤投与により眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事させないよう十分注意すること。
- 8.3 本剤を含むトリプタン系薬剤により、頭痛が悪化することがあるので、頭痛の改善を認めない場合には、「薬剤の使用過多による頭痛」¹⁾の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔11.1.4参照〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 虚血性心疾患の可能性のある患者

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

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

9.1.2 てんかん様発作の既往又は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。〔10.2、11.1.3参照〕

9.1.3 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。〔11.1.1参照〕

9.1.4 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。

9.1.5 脳血管障害の可能性のある患者

脳血管障害があらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

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。[16.5参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害患者

投与しないこと。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。[2.6参照]

9.3.2 肝機能障害患者（重篤な肝機能障害患者を除く）

中等度の肝機能障害患者に本剤を投与したとき、健康成人と比較して血中濃度が上昇した。[16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

本剤投与後12時間は授乳しないことが望ましい。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²⁾（外国人データ）。

9.7 小児等

10歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[17.3.1参照]

9.8 高齢者

高い血中濃度が持続するおそれがある。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。

10. 相互作用

本剤は、主としてMAO-Aで代謝される。[16.4、16.7.1参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* エルゴタミン エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン（クリアミン） エルゴタミン誘導体含有製剤 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 エルゴメトリンマレイン酸塩（エルゴメトリンF） メチルエルゴメトリンマレイン酸塩（パルタンM） [2.7参照]	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 本剤投与後にエルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以上の間隔をあけて投与すること。	5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬との薬理的相加作用により、相互に作用（血管収縮作用）を増強させる。
5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 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（レルパックス） リザトリプタン安息香酸塩（マクスルト） ナラトリプタン塩酸塩（アマージ） [2.7参照]	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 本剤投与後に他の5-HT _{1B/1D} 受容体作動型の片頭痛薬を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以内に投与しないこと。	併用により相互に作用を増強させる。
MAO阻害剤 [2.8、16.4、16.7.1参照]	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。	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。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 フルボキサミンマレイン酸塩 パロキセチン塩酸塩水和物 セルトラリン塩酸塩 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 ミルナシプラン塩酸塩 デュロキセチン塩酸塩	セロトニン症候群（不安、焦燥、興奮、頻脈、発熱、反射亢進、協調運動障害、下痢等）があらわれることがある。	セロトニンの再取り込みを阻害し、セロトニン濃度を上昇させる。よって本剤との併用により、セロトニン作用が増強する可能性が考えられる。
痙攣の閾値を低下させる薬剤 [9.1.2、11.1.3参照]	てんかん様発作がおこることがある。	痙攣の閾値を低下させる可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）
[9.1.3参照]

11.1.2 虚血性心疾患様症状（1%未満）

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あらわれることがある。本剤投与後に、胸痛、胸部圧迫感等の一過性の症状（強度で咽喉頭部に及ぶ場合がある）があらわれ、このような症状が虚血性心疾患によると思われる場合には、以後の投与を中止し、虚血性心疾患の有無を調べるための適切な検査を行うこと。[8.1、9.1.1参照]

11.1.3 てんかん様発作（頻度不明）

[9.1.2、10.2参照]

11.1.4 薬剤の使用過多による頭痛（頻度不明）

[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症	蕁麻疹、発疹等の皮膚症状		
呼吸器			呼吸困難
循環器	動悸		徐脈、低血圧、一過性の血圧上昇、頻脈、レイノー現象
消化器	悪心、嘔吐		虚血性大腸炎
眼			複視、眼振、視野狭窄、一過性の視力低下、暗点、ちらつき
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）		ジストニア、振戦
肝臓		肝機能障害	
その他	痛み（胸痛、咽喉頭痛、頭痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、頸部痛等） ^{注)} 、倦怠感、脱力感	熱感 ^{注)} 、潮紅	圧迫感 ^{注)} 、ひっ迫感 ^{注)} 、重感 ^{注)} 、冷感 ^{注)}

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

13. 過量投与

13.1 処置

本剤の消失半減期は約2時間であり、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。[16.1.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性にスマトリプタン50mg及び100mgを単回経口投与した時の血漿中スマトリプ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。スマトリプタンは速やかに吸収され、最初のピークは投与後1.5時間までに認められた。第2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。Cmax及びAUC_{0-∞}は投与量の増加と共に増加した。また、Cmax及びAUC_{0-∞}には個体間差が認められた。なお、健康成人男性にスマトリプタン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、日本人と外国人の成績に大きな差は認められなかった（外国人データ）。[13.1参照]

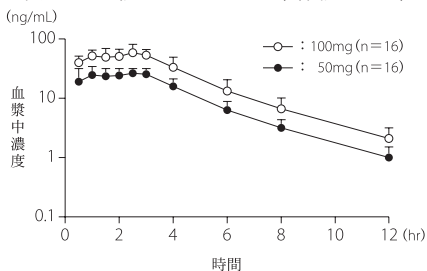


図1 健康成人における単回投与時の血漿中スマトリプタン濃度
(平均値±標準偏差)

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

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

健康成人男性にスマトリプタン50mg及び100mgを1日1回5日間反復経口投与した時、蓄積性は認められなかった³⁾。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性にスマトリプタン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Tmaxは30分程度遅延したが、Cmax、t_{1/2}及びAUC_{0-∞}は同様の値を示した（外国人データ）。

16.2.2 バイオアベイラビリティ

経口投与した時の皮下投与に対する相対的生物学的利用率は約14%であった⁴⁾（外国人データ）。

16.3 分布

*In vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は約34%であった。

16.4 代謝

本剤は、主にMAO-Aにより代謝されると考えられる⁵⁾。[10.、10.1参照]

16.5 排泄

健康成人男性にスマトリプタン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。[9.2参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

中等度の肝機能障害患者にスマトリプタン50mgを単回経口投与した時、健康成人と比較してCmax及びAUC_{0-∞}は約1.8倍に上昇した（外国人データ）。[9.3.2参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 MAO-A阻害剤（モクロベミド）

MAO-A阻害剤（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、消失半減期が約1.4倍に延長した⁶⁾（外国人データ）。[2.8、10.、10.1参照]

16.7.2 その他の薬剤

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、スマトリプタンの薬物動態に変化は認められなかった^{7),8)}（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照、用量反応、二重盲検比較試験において、本剤50mg、100mgの服薬4時間後における有効率はそれぞれ71.4%（50/70例）及び66.7%（46/69例）であり、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時間後において有意に高い有効率を示した⁹⁾。

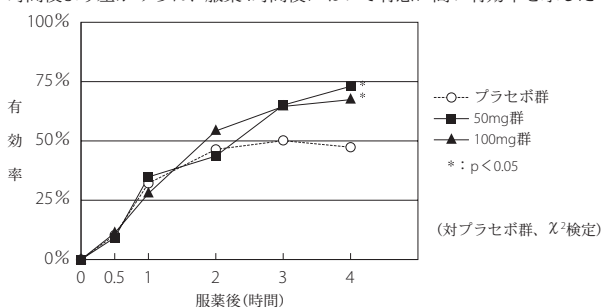


図1 国内用量反応試験の有効率の推移

副作用発現頻度は、50mg群で29.9%（23/77例）、100mg群で26.7%（20/75例）であった。主な副作用は、50mg群で動悸7.8%（6/77例）、悪心6.5%（5/77例）、傾眠及び倦怠感5.2%（4/77例）、浮動性めまい（回転性眩暈を除く）及び嘔吐2.6%（2/77例）、100mg群で上腹部痛及び倦怠感4.0%（3/75例）、灼熱感、鼻道刺激感、嘔吐及び胸痛2.7%（2/75例）であった。

17.1.2 海外第Ⅱ相試験

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照、用量反応、二重盲検比較試験において、異なる3回の発作に対して本剤50mg及び100mgを単回投与した時の1回目の発作時の服薬4時間後の有効率はそれぞれ77.1%（199/258例）及び76.6%（196/256例）であり、50mg及び100mgは服薬0.5時間後以降、25mg^(注)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¹⁰⁾。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。

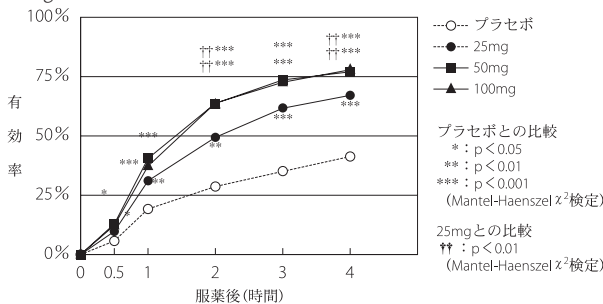


図2 海外用量反応試験の有効率の推移

1回目の投与時の副作用発現頻度は、50mg群で20.8%（63/303例）、100mg群で31.2%（93/298例）であった。主な副作用は、50mg群で悪心・嘔吐4.6%（14/303例）、胸部圧迫感/胸痛3.6%（11/303例）、錯感覚及び倦怠感・疲労2.3%（7/303例）、回転性眩暈2.0%（6/303例）、100mg群で倦怠感・疲労4.4%（13/298例）、浮動性めまい（回転性眩暈を除く）及び悪心・嘔吐4.0%（12/298例）、圧迫感及び灼熱感3.4%（10/298例）、胸部圧迫感/胸痛3.0%（9/298例）、筋骨格痛及び重感2.7%（8/298例）、回転性眩暈2.3%（7/298例）、傾眠及び口内乾燥2.0%（6/298例）であった。注）本剤の承認用量は1回50mgを経口投与、1日200mg以内である。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、異なる3回の発作に対して本剤50mgを単回投与した時の1回目の発作時の服薬4時間後の有効率は62.5%（178/285例）であり、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¹¹⁾。

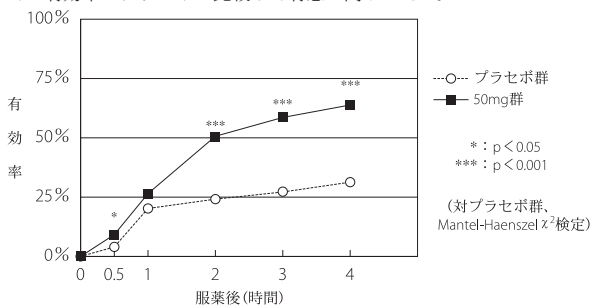


図3 海外比較検証試験の有効率の推移

1回目の投与時の副作用発現頻度は、本剤群で14.8%（49/332例）であった。主な副作用は、浮動性めまい3.3%（11/332例）、悪心・嘔吐2.4%（8/332例）、倦怠感・疲労1.8%（6/332例）、感覚減退及び錯感覚1.5%（5/332例）であった。

17.3 その他

17.3.1 10歳以上17歳以下を対象とした国内臨床試験

10歳以上17歳以下の片頭痛患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対象二重盲検比較試験¹³⁾において、本剤投与2時間後の頭痛改善の割合は、本剤25mg及び50mg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)。副作用発現率は、25mg群で12% (4/33例)、50mg群で12% (5/41例) であった。主な副作用は、25mg群で傾眠6% (2/33例)、50mg群で胸部不快感7% (3/41例) であった。[9.7参照]

注) 本剤の承認用量は成人に1回50mgを経口投与、1日200mg以内である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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^{12)~17)}。

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¹⁸⁾。

18.2 5-HT₁受容体に対する作用

本薬は、*in vitro*の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¹⁹⁾。また、*in vitro*において、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ピンで抑制されたが、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²⁰⁾。

18.3 各種摘出血管に対する作用

*In vitro*において、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 (1pM~100μM) に収縮させた^{12)~15)}。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ピンで抑制された (*in vitro*)^{12)~15)}。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 (*in vitro*)²⁰⁾。ヒト摘出冠動脈に対しては、TXA₂類似薬であるU-46619の0.1 μMに対して最大約10%程の弱い収縮作用を示した (*in vitro*)²²⁾。

18.4 麻酔動物の血管床に対する作用

麻酔したイヌに十二指腸内投与 (0.01~10mg/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¹⁶⁾。静脈内投与 (0.1~1000μg/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¹⁶⁾。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¹⁶⁾。

18.5 脳循環に対する作用

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 (外国人データ)¹⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

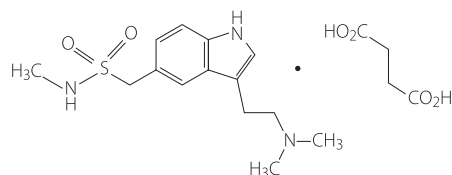
一般的名称：スマトリプタンコハク酸塩(Sumatriptan Succinate)

化 学 名：3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylindole-5-methanesulfonamide monosuccinate

分 子 式：C₁₄H₂₁N₃O₂S · C₄H₆O₄

分 子 量：413.49

化学構造式：



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)

22. 包装

12錠 [6錠 (PTP) × 2]

23. 主要文献

- 1) International Headache Society : Cephalalgia. 2018 ; 38 : 1-211
- 2) Wojnar-Horton RE, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1996 ; 41 : 217-221
- 3) 海老原昭夫ほか : 臨床医薬. 1993 ; 9 : 757-765
- 4) Duquesnoy C, et al. : Eur J Pharm Sci. 1998 ; 6 : 99-104
- 5) Tarbit MH, et al. : Biochem Pharmacol. 1994 ; 47 : 1253-1257
- 6) Williams P, et al. : Cephalalgia. 1997 ; 17 : 408
- 7) Scott AK, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1991 ; 32 : 581-584
- 8) Van Hecken AM, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1992 ; 34 : 82-84
- 9) 坂井文彦ほか : 臨床医薬. 2001 ; 17 : 1163-1187
- 10) 社内資料 : S2CM09試験 (2001年6月20日承認、申請資料概要ト. 1. 3)
- 11) 社内資料 : S2CM07試験 (2001年6月20日承認、申請資料概要ト. 1. 4)
- 12) Connor HE, et al. : Br J Pharmacol. 1989 ; 96 : 379-387
- 13) Parsons AA, et al. : Br J Pharmacol. 1989 ; 96 : 434-449
- 14) Humphrey PPA, et al. : Serotonin : Molecular Biology, Receptors and Functional Effects. Basel : Birkhauser Verlag, 1991 ; 421-429
- 15) Jansen I, et al. : Cephalalgia. 1992 ; 12 : 202-205
- 16) 後藤好史ほか : 基礎と臨床. 1993 ; 27 : 3609-3630
- 17) Caekbeke JFV, et al. : Neurology. 1992 ; 42 : 1522-1526
- 18) Goadsby PJ, et al. : Ann Neurol. 1993 ; 33 : 48-56
- 19) McCarthy BG, et al. : Headache. 1989 ; 29 : 420-422
- 20) 後藤好史ほか : 基礎と臨床. 1993 ; 27 : 3593-3607
- 21) Humphrey PPA, et al. : Br J Pharmacol. 1988 ; 94 : 1123-1132
- 22) Connor HE, et al. : Eur J Pharmacol. 1989 ; 161 : 91-94

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9 : 00~17 : 45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

<http://jp.gsk.com>

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. 論点

1. 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

2. 安全性・適正使用の観点で特記すべき事項について

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

5-HT_{1B/1D}受容体作動型片頭痛治療剤

エレトリプタン臭化水素酸塩錠

日本標準商品分類番号
87216

レルパックス[®]錠20mg
RELPA[®] Tablets

承認番号 21400AMZ00463
販売開始 2002年7月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症（冠動脈攣縮）のある患者〔不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれることがある。〕
- 2.3 脳血管障害や一過性脳虚血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。〕
- 2.4 末梢血管障害を有する患者〔症状を悪化させる可能性が考えられる。〕
- 2.5 コントロールされていない高血圧症の患者〔一過性の血圧上昇を引き起こすことがある。〕
- 2.6 重度の肝機能障害を有する患者〔9.3.1、16.6.3参照〕
- 2.7 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、HIVプロテアーゼ阻害薬（リトナビル）、あるいはニルマトレルビル・リトナビルを投与中の患者〔10.1参照〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	レルパックス錠20mg
有効成分	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）
添加剤	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

*3.2 製剤の性状

外形			識別コード	色調等
上面	下面	側面	VLE・REP20	だいたい色 フィルムコート錠
				
直径 6.3mm	厚さ 3.0mm	重量 104mg		

4. 効能又は効果

片頭痛

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準¹⁾により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。特に次のような患者は、くも膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるので、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。
 - ・今までに片頭痛と診断が確定したことがない患者
 - ・片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者
- 5.2 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと。

6. 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. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 本剤投与により全く効果が認められない場合は、その発作に対して追加投与をしないこと。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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 心血管系の疾患が認められない患者においても、重篤な心疾患が極めてまれに発生することがある。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。
- 8.2 片頭痛あるいは本剤投与により眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事させないよう十分注意すること。
- 8.3 本剤を含むトリプタン系薬剤により、頭痛が悪化することがあるので、頭痛の改善を認めない場合には、「薬剤の使用過多による頭痛」¹⁾の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔11.1.5参照〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 虚血性心疾患の可能性のある患者

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

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

9.1.2 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

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。〔11.1.4参照〕

9.1.3 脳血管障害の可能性のある患者

脳血管障害があらわれるおそれがある。

9.1.4 てんかんあるいは痙攣を起こしやすい器質的脳疾患のある患者

てんかん様発作がおこるおそれがある。〔11.1.3参照〕

9.1.5 コントロールされている高血圧症患者

一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇を引き起こすことがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害を有する患者

投与しないこと。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。〔2.6、16.6.3参照〕

9.3.2 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。〔16.6.3参照〕

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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²⁾（外国人データ）。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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は10.19mmHg、拡張期血圧の最大上昇の差は2.59mmHgであった³⁾ (外国人データ)。

10. 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。[16.4.1参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン（クリアミン） エルゴタミン誘導体含有製剤 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩（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） [2.7参照]	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 本剤投与後にエルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤を投与する場合は、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以上の間隔をあけて投与すること。	5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬との薬理的相加作用により、相互に作用（血管収縮作用）を増強させる。
5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 スマトリプタンコハク酸塩（イミグラン） ゾルミトリプタン（ゾーミグ） 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） [2.7参照]	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 本剤投与後に他の5-HT _{1B/1D} 受容体作動型の片頭痛薬を投与する場合は、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。
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア） [2.7参照]	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。
ニルマトレルビル・リトナビル（バキロビッド） [2.7参照]		

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 [16.7.1参照]	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、軽度には血圧が上昇した。	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 [16.7.2参照]	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。	
* エンシトレルビル フマル酸	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	エンシトレルビル フマル酸のチトクロームP450 3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害されることが考えられる。
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		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。

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

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

11.1.2 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があらわれることがある。本剤投与後、胸痛、胸部圧迫感等の一過性の症状（強度で咽喉頭部に及ぶ場合がある）があらわれることがある。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。[9.1.1、11.2参照]

11.1.3 てんかん様発作（頻度不明）

[9.1.4参照]

11.1.4 頻脈（WPW症候群における）（頻度不明）

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。[9.1.2参照]

11.1.5 薬剤の使用過多による頭痛（頻度不明）

[8.3参照]

11.2 その他の副作用

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

a) 発現頻度は承認時の国内臨床試験及び外国で実施された第Ⅱ相/第Ⅲ相試験の結果に基づいている。

b) 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。[11.1.2参照]

13. 過量投与

13.1 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

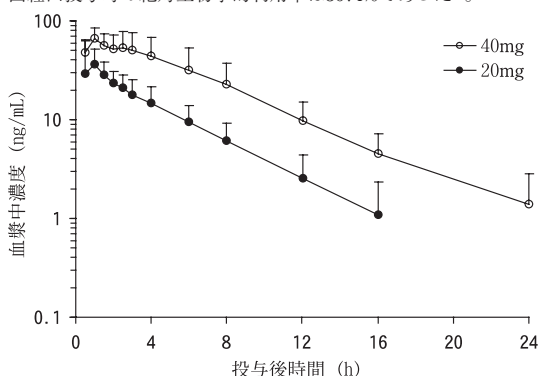
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にエレトリプタン20mg、40mg、80mg^(註)及び120mg^(註)（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174ng/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1,398ng・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⁴⁾。

また、健康成人にエレトリブタン6mg^(注) (24例)を単回静脈内投与した時の全身クリアランスは33.4L/h、定常状態における分布容積は119L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^(注) (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⁵⁾。



16.1.2 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^(注) (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1,375ng・h/mLから7日目1,894ng・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92ng/mLから、7日目にはそれぞれ178、157及び119ng/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⁶⁾。

16.2 吸収

健康成人16例にエレトリブタン80mg^(注)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⁷⁾。

16.3 分布

健康成人6例にエレトリブタン40mgを1日3回^(注) 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⁶⁾。

16.4 代謝

16.4.1 本剤は、主にチクロームP450 3A4により代謝されると考えられる⁸⁾。[10.参照]

16.4.2 健康成人にエレトリブタン20mg、40mg、80mg^(注)及び120mg^(注) (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85.0mL/minであった⁹⁾。

16.4.3 健康成人6例にエレトリブタン1回40mgを1日3回^(注)、あるいは1回80mg^(注)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88.7mL/min) と比較して7日目 (それぞれ79.1及び63.4mL/min) では減少傾向を示した⁶⁾。

16.5 排泄

健康成人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⁹⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

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^(注)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³⁾ (外国人データ)。

16.6.2 腎機能障害患者

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^(注)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¹⁰⁾ (外国人データ)。

16.6.3 肝機能障害患者

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^(注)を単回経口投与した時の肝機能障害患者のAUC (2,234ng・h/mL) は、健康成人 (1,661ng・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¹¹⁾ (外国人データ)。[2.6、9.3.1、9.3.2参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 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^(注)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¹²⁾ (外国人データ)。[10.2参照]

16.7.2 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^(注)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¹³⁾ (外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 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^(注)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¹⁴⁾。

16.7.4 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^(注)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¹⁵⁾ (外国人データ)。

16.7.5 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^(注)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¹⁶⁾ (外国人データ)。注：本剤の日本での承認用量は1回20mg又は40mgであり、1日の総投与量は40mg以内である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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。

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 (p<0.05)。

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 (p<0.0001)。

17.1.1 国内第Ⅱ相試験 (治験No.160-901)

1回の片頭痛発作に対するエレトリブタンの3用量 (20mg、40mg及び80mg^(注)) の有効性及び安全性を、プラセボを対照として検討した。服用2時間後の頭痛の改善率は、エレトリブタン20mg及び40mgでそれぞれ64% (51/80) 及び67% (51/76)、プラセボで51% (40/79) であり、統計的に有意な用量反応が認められた。副作用発現率は、20mgで16.3%、40mgで32.5%であり、主な副作用は、無力症、倦怠 (感)、嘔気、嘔吐及び傾眠であった¹⁷⁾。

17.1.2 外国第Ⅱ相試験 (治験No.160-314)

1回の片頭痛発作に対するエレトリブタン3用量 (20mg、40mg及び80mg^(注)) の有効性及び安全性を、プラセボ及びスマトリブタン100mgを対照として検討した。服用2時間後の頭痛の改善率は、エレトリブタン20mg及び40mgでそれぞれ54% (70/129) 及び65% (76/117)、プラセボで24% (30/126) であり、統計的に有意な用量反応が認められた。副作用発現率は、20mgで26.4%、40mgで24.3%であり、主な副作用は、無力症、嘔気、めまい、異常感覚及び傾眠であった¹⁸⁾。

17.1.3 外国第Ⅲ相試験 (治験No.160-305)

3回の片頭痛発作に対するエレトリブタン2用量 (40mg及び80mg^(注)) の有効性及び安全性を、プラセボを対照として検討した。1回目発作に対する初回服用2時間後の頭痛の改善率は、エレトリブタン40mgで62% (265/430) であり、プラセボの19% (44/232) と比較して統計的に有意に高かった。1回目発作において初回服用としてエレトリブタン40mgを服用した患者のうち、初回服用のみ行った患者、初回服用と追加服用 (エレトリブタン40mg) ^(注) を行った患者の副作用発現率は、それぞれ33.8%、39.8%であった。服用回数及び発作回数に関わらず認められた主な副作用は、無力症、嘔気、めまい及び傾眠であった¹⁹⁾。

17.1.4 外国第Ⅲ相試験 (治験No.160-307)

1回の片頭痛発作に対するエレトリブタン2用量 (40mg及び80mg^(注)) の有効性及び安全性を、エルゴタミン酒石酸塩2mg・無水カフェイン200mg及びプラセボを対照として検討した。初回服用2時間後の頭痛の改善率は、エレトリブタン40mgで54% (111/206) であり、エルゴタミン酒石酸塩2mg・無水カフェイン200mg及びプラセボの33% (65/197) 及び21% (21/102) と比較して統計的に有意に高かった。初回服用としてエレトリブタン40mgを服用した患者のうち、初回服用のみ行った患者、初回服用と追加服用 (エレトリブタン40mg) ^(注) を行った患者の副作用発現率は、それぞれ35.4%、28.6%であった。服用回数に関わらず認められた主な副作用は、無力症、嘔気及びめまいであった²⁰⁾。

17.1.5 外国第Ⅲ相試験（治験No.160-318）

3回の片頭痛発作に対するエレトリプタン2用量（40mg及び80mg^{注1}）の有効性と安全性を、スマトリプタン2用量（50mg及び100mg）及びプラセボを対照として検討した。1回目発作に対する初回服用2時間後の頭痛の改善率は、エレトリプタン40mgで64%（108/169）であり、プラセボの31%（25/80）と比較して統計的に有意に高かった。

1回目発作において初回服用としてエレトリプタン40mgを服用した患者のうち、初回服用のみ行った患者、初回服用と追加服用（エレトリプタン40mg）^{注2}を行った患者の副作用発現率は、それぞれ37.7%、22.2%であった。服用回数及び発作回数に関わらず認められた主な副作用は、無力症、嘔気、めまい及び傾眠であった²¹。

17.1.6 外国第Ⅲ相試験（治験No.160-102）

3回の片頭痛発作に対するエレトリプタン3用量（20mg、40mg及び80mg^{注1}）の有効性と安全性を、プラセボを対照として検討した。1回目発作に対する初回服用2時間後の頭痛の改善率は、エレトリプタン20mg及び40mgでそれぞれ47%（129/273）及び62%（174/281）、プラセボで22%（60/276）であり、統計的に有意な用量反応が認められた。

1回目発作において初回服用としてエレトリプタン20mgを服用した患者のうち、初回服用のみ行った患者、初回服用と追加服用（エレトリプタン20mg）を行った患者の副作用発現率は、それぞれ20.4%、24.6%であった。同様に、エレトリプタン40mg^{注1}では、それぞれ37.1%、24.3%であった。服用回数及び発作回数に関わらず認められた主な副作用は、無力症、嘔気、めまい及び傾眠であった²²。

17.1.7 外国第Ⅲ相試験（治験No.160-103）

2回の片頭痛発作に対するエレトリプタン40mgから80mg^{注1}への漸増投与による有効性と安全性を、プラセボを対照として検討した。1回目発作に対する初回服用2時間後の頭痛の改善率はエレトリプタン40mgで58%（283/492）であり、プラセボの30%（36/122）と比較して高かった。

1回目発作において初回服用としてエレトリプタン40mgを服用した患者のうち、初回服用のみ行った患者、初回服用と追加服用（エレトリプタン40mg）^{注2}を行った患者の副作用発現率は、それぞれ35.3%、23.5%であった。服用回数及び発作回数に関わらず認められた主な副作用は、口内乾燥、嘔気、めまい及び傾眠であった²³。

17.1.8 外国第Ⅲ相試験（治験No.160-104）

3回の片頭痛発作に対するエレトリプタン2用量（40mg及び80mg^{注1}）の有効性と安全性を、スマトリプタン2用量（25mg及び50mg）及びプラセボを対照として検討した。1回目発作に対する初回服用2時間後の頭痛の改善率は、エレトリプタン40mgで62%（109/175）であり、プラセボの40%（34/86）に比較して統計的に有意に高かった。

1回目発作において初回服用としてエレトリプタン40mgを服用した患者のうち、初回服用のみ行った患者、初回服用と追加服用（エレトリプタン40mg）^{注2}を行った患者の副作用発現率は、それぞれ26.6%、22.2%であった。服用回数及び発作回数に関わらず認められた主な副作用は、嘔気、めまい及び傾眠であった²⁴。
注：本剤の日本での承認用量は1回20mg又は40mgであり、1日の総投与量は40mg以内である。

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
		20mg	40mg		
国内	第Ⅱ相 ¹⁷⁾ (160-901)	64% ^{a)} (51/80)	67% ^{a)} (51/76)	51% (40/79)	
	第Ⅱ相 ¹⁸⁾ (160-314)	54% ^{a)} (70/129)	65% ^{a)} (76/117)	24% (30/126)	
外国	第Ⅲ相 ¹⁹⁾ (160-305)		62% ^{a)} (265/430)	19% (44/232)	
	第Ⅲ相 ²⁰⁾ (160-307)		54% ^{a, b)} (111/206)	21% (21/102)	33% (65/197)
	第Ⅲ相 ²¹⁾ (160-318)		64% ^{a)} (108/169)	31% (25/80)	
	第Ⅲ相 ²²⁾ (160-102)	47% ^{a)} (129/273)	62% ^{a)} (174/281)	22% (60/276)	
	第Ⅲ相 ²³⁾ (160-103)		58% ^{a)} (283/492)	30% (36/122)	
	第Ⅲ相 ²⁴⁾ (160-104)		62% ^{a)} (109/175)	40% (34/86)	
	計	50% ^{a)} (199/402)	60% ^{a)} (1126/1870)	24% (250/1024)	

a) p<0.05：プラセボとの比較
b) p<0.0001：エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェインとの比較

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 頭蓋内血管に対する収縮作用

エレトリプタンは、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^{25,26)}。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12μg/kg、静脈内投与）^{25,27)}。

18.1.2 硬膜での血管透過性の亢進に対する抑制作用

エレトリプタンは、100μg/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)}。

18.2 5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対する親和性

エレトリプタンは、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^{25,28)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エレトリプタン臭化水素酸塩（Eletriptan Hydrobromide）

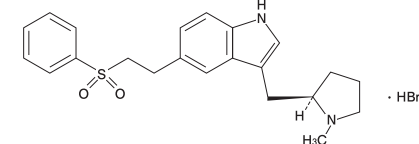
化学名：(+)-(R)-3-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-5-(2-phenylsulfonyl-ethyl)-1H-indole monohydrobromide

分子式：C₂₂H₂₆N₂O₂S・HBr

分子量：463.43

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。

化学構造式：



融点：173～176℃

分配係数（LogD）：1.10（pH7.4,1-オクタノール/水系）

*22. 包装

- 10錠 [10錠（PTP）×1]
- 10錠 [10錠（患者さん用パッケージ入りPTP）×1]

23. 主要文献

- International Headache Society 2018：Cephalalgia.2018；38（1）：1-211
- 社内資料：母乳中排泄（2002.4.11承認、申請資料概要へ.3.1.3）
- 社内資料：健康成人における薬物動態（性差、高齢者）（2002.4.11承認、申請資料概要へ.3.1.6、ト.1.3.1）
- 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（2002.4.11承認、申請資料概要へ.3.1.1、へ.3.1.3）
- 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（2002.4.11承認、申請資料概要へ.3.1.1、へ.3.1.2、へ.3.5.1）
- 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（2002.4.11承認、申請資料概要へ.3.1.1、へ.3.1.2、へ.3.1.3）
- 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（2002.4.11承認、申請資料概要へ.3.1.1、へ.3.5.1）
- 社内資料：代謝に関与するチトクロムP450（2002.4.11承認、申請資料概要へ.3.4.1）
- 社内資料：健康成人における薬物動態（2002.4.11承認、申請資料概要へ.3.1.3）
- 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（2002.4.11承認、申請資料概要へ.3.3.2）
- 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2002.4.11承認、申請資料概要へ.3.3.1）
- 社内資料：エリスロマイシン併用時の薬物動態（2002.4.11承認、申請資料概要へ.3.4.7、ト.1.3.2）
- 社内資料：ペラバミル併用時の薬物動態（2002.4.11承認、申請資料概要へ.3.4.7、ト.1.3.2）
- 社内資料：フルコナゾール併用時の薬物動態（2002.4.11承認、申請資料概要へ.3.4.7、ト.1.3.2）
- 社内資料：ケトコナゾール併用時の薬物動態（2002.4.11承認、申請資料概要へ.3.4.7、ト.1.3.2）
- 社内資料：プロプラノロール併用時の薬物動態（2002.4.11承認、申請資料概要へ.3.4.7、ト.1.3.2）
- Eletriptan Steering Committee in Japan：Cephalalgia. 2002；22（6）：416-423（2002.4.11承認、申請資料概要ト.1.1.2）
- Goadsby PJ, et al.：Neurology. 2000；54（1）：156-163（2002.4.11承認、申請資料概要ト.1.1.2）

- 19) Stark R,et al. : Cephalalgia. 2002 ; 22 (1) : 23-32 (2002.4.11承認、申請資料概要ト.1.1.4)
- 20) Diener H-C,et al. : Eur Neurol. 2002 ; 47 (2) : 99-107 (2002.4.11承認、申請資料概要ト.1.1.4)
- 21) Sandrini G,et al. : Neurology. 2002 ; 59 (8) : 1210-1217 (2002.4.11承認、申請資料概要ト.1.1.4)
- 22) Sheftell F,et al. : Headache. 2003 ; 43 (3) : 202-213 (2002.4.11承認、申請資料概要ト.1.1.2)
- 23) 社内資料：漸増投与による二重盲検比較試験 (2002.4.11承認、申請資料概要ト.1.1.4)
- 24) 社内資料：スマトリブタンを対照とした二重盲検比較試験 (2002.4.11承認、申請資料概要ト.1.1.4)
- 25) 社内資料：非臨床薬理 (2002.4.11承認、申請資料概要ホ.1.2.2、ホ.1.2.3、ホ.1.2.4、ホ.1.3.2)
- 26) Maassen VanDenBrink A,et al. : Neurology. 2000 ; 55 (10) : 1524-1530
- 27) Gupta P,et al. : Eur J Pharmacol. 2000 ; 398 (1) : 73-81
- 28) Napier C,et al. : Eur J Pharmacol. 1999 ; 368 (2/3) : 259-268

****24. 文献請求先及び問い合わせ先**

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル 0120-419-043

26. 製造販売業者等

****26.1 製造販売元**

ヴィアトリス製薬合同会社
東京都港区麻布台一丁目3番1号

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 のナラトリブタンに相当）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. 論点

1. 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

2. 安全性・適正使用の観点で特記すべき事項について

5. 参考資料一覧

- 1) アマーヂ錠 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 Filmtabletten (GSK)

貯法：室温保存
有効期間：3年

5-HT_{1B/1D}受容体作動型片頭痛治療剤

ナラトリプタン塩酸塩錠

アマージ錠2.5mg

Amerge Tablets

日本標準商品分類番号

87216



規制区分：

劇薬、

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋
により使用すること

承認番号 22000AMX00024

販売開始 2008年4月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アマージ錠 2.5mg
有効成分	1錠中 ナラトリプタン塩酸塩 2.78mg (ナラトリプタンとして 2.5mg)
添加剤	結晶セルロース、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

3.2 製剤の性状

販売名	アマージ錠 2.5mg
剤形・性状	緑色のフィルムコーティング錠
識別コード	GX CE5
表 (長径×短径)	 13.5mm × 7.5mm
裏	
側面 (厚さ)	 3.9mm
質量	309mg

4. 効能又は効果

片頭痛

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準¹⁾により、「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と確定診断が行われた場合のみ投与すること。特に次のような患者は、くも膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるため、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。
 - ・今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
 - ・片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者
- 5.2 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと。

6. 用法及び用量

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 心血管系の疾患が認められない患者においても、重篤な心疾患が極めてまれに発生することがある。〔9.1.1、11.1.2参照〕
- 8.2 片頭痛あるいは本剤投与により眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事させないように十分注意すること。
- 8.3 本剤を含むトリプタン系薬剤により、頭痛が悪化することがあるので、頭痛の改善を認めない場合には、「薬剤の使用過多による頭痛」¹⁾の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔11.1.3参照〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 虚血性心疾患の可能性のある患者

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

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

9.1.2 スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者

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

9.1.3 脳血管障害の可能性のある患者

脳血管障害があらわれるおそれがある。

9.1.4 てんかんあるいは痙攣を起こしやすい器質的脳疾患のある患者

てんかん様発作が発現したとの報告がある。

9.1.5 コントロールされている高血圧症患者

一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇がみられたとの報告がある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

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

9.2.2 腎機能障害のある患者（重度の腎機能障害のある患者を除く）

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

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

9.3.2 肝機能障害のある患者（重度の肝機能障害のある患者を除く）

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

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

[9.1.2参照]

11.1.2 虚血性心疾患様症状（頻度不明）

狭心症あるいは心筋梗塞があらわれることがある。本剤投与後、胸痛、胸部圧迫感等の一過性の症状（強度で咽喉頭部に及ぶ場合がある）があらわれ、このような症状が虚血性心疾患によると思われる場合には、以後の投与を中止し、虚血性心疾患の有無を調べるための適切な検査を行うこと。[8.1、9.1.1参照]

11.1.3 薬剤の使用過多による頭痛（頻度不明）

[8.3参照]

11.2 その他の副作用

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

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 健康成人男性に、ナラトリプタン1mg^註、2.5mg及び5mg^註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AUC₀₋₁₂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。[13.2参照]

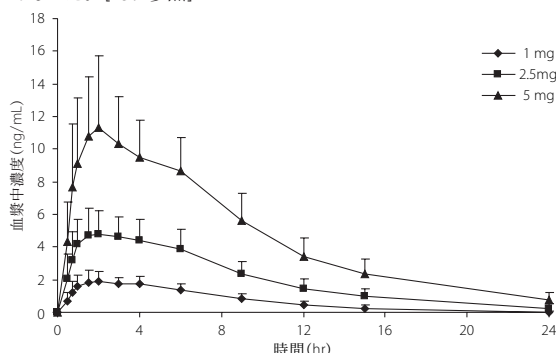


図1 健康成人男性における単回投与後の血漿中ナラトリプタン濃度（平均値±標準偏差、18例）

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 ₀₋₁ (ng・hr/mL)	Tmax (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

平均値±標準偏差、18例

(2)健康成人女性にナラトリプタン1mg^(注)、2.5mg及び5mg^(注)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、AUC₀₋₁は1.19～1.33倍であった。t_{1/2}はほぼ同様であった。

(3)女性片頭痛患者の片頭痛発作発現時にナラトリプタン2.5mgを単回経口投与した時の薬物動態は、片頭痛発作のない時と比べてCmaxがやや低下したが、AUC_{0-∞}に変化はみられなかった（外国人データ）。

16.1.2 反復投与

健康成人男性にナラトリプタン5mg^(注)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。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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

16.2.2 バイオアベイラビリティ

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

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

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

16.3.2 血球移行

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

16.4 代謝

16.4.1 代謝酵素

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

16.4.2 代謝酵素阻害

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。

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス；40～75mL/min）にナラトリプタン5mg^(注)、中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス；15～39mL/min）にナラトリプタン2.5mgを単回経口投与した時の薬物動態は、健康成人と比べて2.5mg投与量に換算した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（外国人データ）。[7.3、9.2.2参照]

クレアチニンクリアランス (被験者数)	> 75mL/min (8例)	40～75mL/min (8例)	15～39mL/min (7例)
投与量	5mg	5mg	2.5mg
Cmax (ng/mL) (2.5mg 投与量換算)	9.8 ± 3.27	14.9 ± 10.12	14.3 ± 4.31
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL) (2.5mg 投与量換算)	92.5 ± 31.26	185.2 ± 85.80	208.8 ± 110.25
t _{1/2} (hr)	6.3 ± 1.69	12.1 ± 4.16	11.3 ± 3.72
CL/F (mL/min)	510.7 ± 213.05	275.3 ± 129.19	238.8 ± 99.69
CLr (mL/min)	173.7 ± 78.40	85.3 ± 46.53	47.7 ± 14.95

平均値±標準偏差

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者（Child-PughグレードA又はB）にナラトリプタン2.5mgを単回経口投与した時の薬物動態は、健康成人と比べてAUC_{0-∞}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（外国人データ）。[7.3、9.3.2参照]

16.6.3 高齢者

高齢者にナラトリプタンを1日量として2mg^(注)又は5mgを経口投与（1又は2.5mg投与4時間後にそれぞれ同量を追加投与）した時、若年者と比べてCmax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（外国人データ）。[9.8参照]

注）本剤の承認用量は1回2.5mgを経口投与、1日5mg以内である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

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

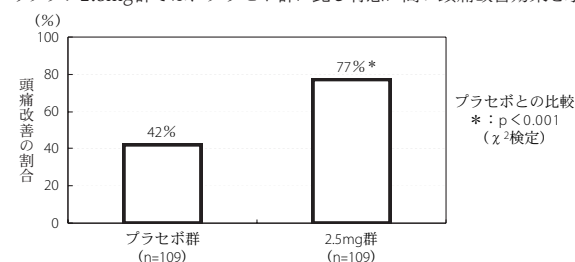


図1 服用4時間後の頭痛改善の割合

服用時の頭痛程度別サブグループ解析で、服用時の頭痛程度が中等度の場合も重度の場合も同程度の頭痛改善効果があった。

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

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

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、服用4時間後の頭痛改善の割合^(注)は、プラセボ群及びナラトリプタン2.5mg群でそれぞれ34%（42/122例）及び60%（76/127例）であり、ナラトリプタン2.5mg群では、プラセボ群に比し有意に高い頭痛改善効果を示した（p<0.001）²⁾。副作用発現頻度は、ナラトリプタン2.5mg群で、1回目の投与時は23%（22/97例）、2回目の投与時は20%（6/30例）であった。主な副作用は、悪心及び嘔吐であり、それぞれ1回目の投与時は3%（3/97例）及び5%（5/97例）、2回目の投与時は7%（2/30例）及び3%（1/30例）であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

片頭痛患者を対象としたプラセボ及びスマトリプタン対照二重盲検比較試験において、服用4時間後の頭痛改善の割合^(注)は、プラセボ群及びナラトリプタン2.5mg群でそれぞれ27%（28/104例）及び66%（132/199例）であり、ナラトリプタン2.5mg群では、プラセボ群に比し有意に高い頭痛改善効果を示した（p<0.001）。副作用発現頻度は、ナラトリプタン2.5mg群で、1回目の投与時は24%（47/199例）、2回目の投与時は15%（12/78例）であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照クロスオーバー二重盲検比較試験において、服用4時間後の頭痛改善の割合^(注)は、プラセボ群及びナラトリプタン2.5mg群でそれぞれ33%（197/602例）及び68%（396/586例）であり、ナラトリプタン2.5mg群では、プラセボ群に比し有意に高い頭痛改善効果を示した（p<0.001）³⁾。副作用発現頻度は、ナラトリプタン2.5mg群で、1回目の投与時は14%（63/440例）、2回目の投与時は13%（20/150例）であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

片頭痛患者を対象とした長期投与試験において、服用4時間後の頭痛改善の割合^(注)は、ナラトリプタン2.5mg群で70%（改善件数/発現件数：9016/12930件）であり、服用回数の増加に伴う効果の減弱は認められなかった。副作用発現頻度は、ナラトリプタン2.5mg群で、1回目の投与時は39%（159/409例）、2回目の投与時は29%（105/360例）であった。主な副作用は、悪心及び傾眠であり、それぞれ1回目の投与時は10%（39/409例）及び8%（31/409例）、2回目の投与時は8%（30/360例）及び4%（13/360例）であった。注）頭痛の程度が「重度」又は「中等度」から「軽度」又は「なし」に改善した割合

18. 薬効薬理

18.1 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ま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。

18.2 5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対する選択的親和性

*In vitro*において、ナラトリプタン塩酸塩は5-HT_{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。

18.3 脳血管に対する選択的な収縮作用

*In vitro*において、ナラトリプタン塩酸塩はイス摘出脳底動脈及び中大脳動脈に対して濃度依存的な収縮作用を示した。一方、ヒト摘出冠動脈に対する収縮作用は弱かった (*in vitro*)。麻酔イヌにおいてナラトリプタン塩酸塩は静脈内投与により、頸動脈血管抵抗を用量依的に増加させた。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。

18.4 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。

18.5 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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

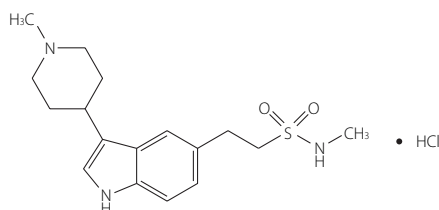
一般的名称：ナラトリプタン塩酸塩 (Naratriptan Hydrochloride)

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

分子式： $C_{17}H_{25}N_3O_2S \cdot HCl$

分子量：371.93

化学構造式：



性状：白色～微黄色の粉末である。

分配係数 (logP)：1.95 (1-オクタノール/水系)

22. 包装

20錠 [10錠 (PTP) × 2]

23. 主要文献

- 1) International Headache Society : Cephalalgia. 2018 ; 38 : 1-211
- 2) Klassen A, et al. : Headache. 1997 ; 37 : 640-645
- 3) Mathew NT, et al. : Neurology. 1997 ; 49 : 1485-1490

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9 : 00 ~ 17 : 45/ 土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://jp.gsk.com>

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) ゴーミッグ錠 2.5mg (投与経路：経口投与) (剤形：フィルムコーティング錠) 2) ゴーミッグ 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。 －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、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状</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							
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							

		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. 論点

1. 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

2. 安全性・適正使用の観点で特記すべき事項について

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

貯 法：室温保存
有効期間：5年

片頭痛治療薬/5-HT_{1B/1D}受容体作動薬 ゾルミトリプタン錠

劇薬
処方箋医薬品*

ゾミック[®]錠2.5mg
Zomig[®] Tablets

日本標準商品分類番号
87216

*注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号 21300AMY00274
販売開始 2001年8月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

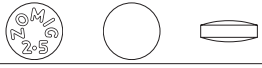
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症(冠動脈攣縮)のある患者[不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれることがある。]
- 2.3 脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者[脳血管障害や一過性脳虚血性発作があらわれることがある。]
- 2.4 末梢血管障害を有する患者[症状を悪化させる可能性が考えられる。]
- 2.5 コントロールされていない高血圧症の患者[一過性の血圧上昇を引き起こすことがある。]
- 2.6 エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、あるいは他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬を投与中の患者[10.1参照]
- 2.7 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[10.1、16.7.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 [1錠中]	ゾルミトリプタン 2.5mg
添加剤	酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、セルロース、デンプングリコール酸Na、ヒプロメロース、マクロゴール400、マクロゴール6000、無水乳糖

3.2 製剤の性状

外 形	
剤 形	フィルムコーティング錠
性 状	微黄色
直径(mm)	約7.5
厚さ(mm)	約2.8
重量(mg)	約125
識別コード	ZOMIG 2.5

4. 効能又は効果

片頭痛

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準により、「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、検査を十分にを行い、頭痛の原因を確認してから投与すること¹⁾。
 - 5.1.1 今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
 - 5.1.2 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
- 5.2 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと。

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 本剤投与により全く効果が認められない場合は、その発作に対して追加投与をしないこと。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。
- 7.3 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。[9.3.1、16.6.2参照]
- 7.4 CYP1A2阻害剤と併用する場合は、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。[10.2参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 心血管系の疾患が認められない患者においても、重篤な心疾患が極めてまれに発生することがある。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。
- 8.2 本剤を含むトリプタン系薬剤により、頭痛が悪化することがあるので、頭痛の改善を認めない場合には、「薬剤の使用過多による頭痛」¹⁾の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[11.1.4参照]
- 8.3 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 虚血性心疾患の可能性のある患者

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

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

9.1.2 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と関連した不整脈のある患者

[11.1.3参照]

9.1.3 脳血管障害の可能性のある患者

脳血管障害があらわれるおそれがある。

9.1.4 てんかんあるいは痙攣を起こしやすい器質的脳疾患のある患者

てんかん様発作が発現したとの報告がある。[11.1.5参照]

9.1.5 コントロールされている高血圧症患者

一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇が少数の患者でみられたとの報告がある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。[7.3、16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP1A2で活性代謝物に代謝され、A型モノアミン酸化酵素(MAO)で不活性代謝物に代謝される。[16.4参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン(クリアミン) エルゴタミン誘導体含有製剤 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩(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) [2.6参照]	血圧の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 スマトリプタンコハク酸塩(イミグラン)、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) [2.6参照]	血圧の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 [2.7、16.7.1参照]	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。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2阻害剤 シメチジン、フルボキサミンマレイン酸塩、キノロン系抗菌剤(シプロフロキサシン塩酸塩等)等 [7.4参照]	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。	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、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。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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

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

11.1.2 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)

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。[9.1.1、11.2参照]

11.1.3 頻脈(WPW症候群における)(頻度不明)

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で認められている。[9.1.2参照]

11.1.4 薬剤の使用過多による頭痛(頻度不明)

[8.2参照]

11.1.5 てんかん様発作(頻度不明)

[9.1.4参照]

11.2 その他の副作用

	0.1%以上5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		じん麻疹、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1)} (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2)} 、絞扼感 ^{注2)} 、疼痛 ^{注2)} 、圧迫感 ^{注2)} 、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)血性下痢又は腹痛を呈することがある。

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。また、痛みは頭痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、頸部痛等を含む。[11.1.2参照]

13. 過量投与

13.1 症状

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。

13.2 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

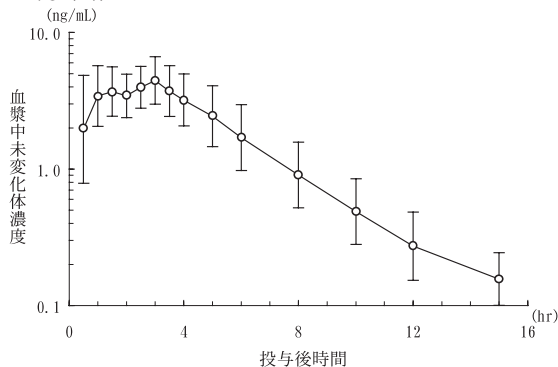
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

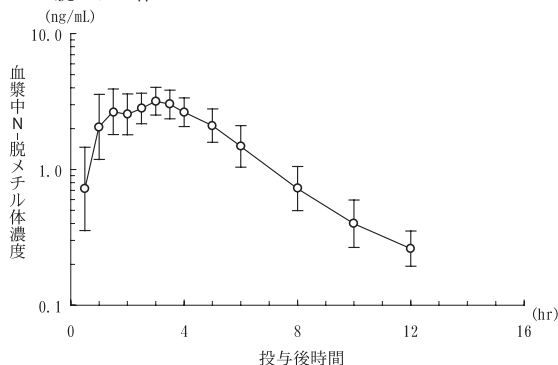
(1)日本人における成績

日本人健康成人30名(男女各15名)にゾルミトリプタン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²⁾。
ゾルミトリプタンのAUC及びC_{max}は、女性が男性より約50%高値を示した³⁾。

・未変化体



・N-脱メチル体



単回投与時の血漿中薬物濃度の推移
(幾何平均±標準偏差、n=30：女性15、男性15)

薬物動態パラメータ (n=30：女性15、男性15)

	Cmax ^{注1)} (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^{注1)} (ng・hr/mL)	Tmax ^{注2)} (hr)	t _{1/2} ^{注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)⁴⁾。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、ゾルミトリプタン2.5~10mgの用量範囲で用量依存のAUC及びCmaxを示した⁵⁾。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⁶⁾。

16.1.2 反復投与

健康成人男子9名にゾルミトリプタン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⁷⁾。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

食後投与では空腹時と比べ未変化体のCmax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⁸⁾(外国人でのデータ)。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合

ヒト血漿蛋白に対する結合率は、10~1000ng/mLの範囲ではほぼ一定で約20%であった(*in vitro*)⁹⁾。

16.4 代謝

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⁴⁾(外国人でのデータ)。^[10. 参照]

16.5 排泄

ゾルミトリプタン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⁴⁾(外国人でのデータ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者にゾルミトリプタン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Cmax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¹⁰⁾(外国人でのデータ)。

16.6.2 肝機能障害患者

ゾルミトリプタン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¹¹⁾(外国人でのデータ)。^[7.3、9.3.1参照]

16.6.3 高齢者

高齢者と非高齢者の血漿中濃度は類似している。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 モクロベミド

少数(12例)の健康人において、本剤とモクロベミド(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Cmaxが各々26%及び23%、N-脱メチル体のAUC及びCmaxが各々213%及び154%増加した¹²⁾(外国人でのデータ)。^[2.7、10.1参照]

16.7.2 その他の薬剤

少数(12~18例：試験毎に異なる)の健康人において、エルゴタミン酒石酸塩とカフェインの合剤¹³⁾、ジヒドロエルゴタミン¹²⁾、プロプラノロール¹⁴⁾、アセトアミノフェン¹⁵⁾、メトクロプラミド¹⁵⁾、リファンピシン¹⁶⁾、セレグリン(B型MAO阻害剤)¹²⁾、フルオキシセチン(選択的セロトニン再取り込み阻害剤；本邦未承認)¹⁷⁾、ピゾチフェン(5-HT拮抗剤；本邦未承認)¹²⁾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(外国人でのデータ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第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¹⁸⁾。

	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)

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¹⁸⁾。

17.1.2 外国第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、ゾルミトリプタン5~15mg^{注1)}の単回投与で忍容性がみられた。

5mg又は10mgの用量における副作用は60.9%(260/427)に認められ、主な副作用は、異常感覚51例(11.9%)、無力症45例(10.5%)、めまい40例(9.4%)、傾眠38例(8.9%)であった¹⁹⁾。

注1)本邦における1日の承認総投与量は10mg以内である。

(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%)²⁰⁾。

副作用は47.7%(478/1002)に認められ、主な副作用は、めまい102例(10.2%)、異常感覚87例(8.7%)、傾眠73例(7.3%)、悪心62例(6.2%)であった²¹⁾。

	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)

17.1.3 外国第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、ゾルミトリプタン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²²⁾。

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²³⁾。



17.1.4 外国第Ⅲ相試験(長期間の複数回発作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^(注1)以内。)の服用を最大12カ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%)⁽²⁴⁾。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⁽²⁵⁾。副作用は48.6%(1215/2499)に認められ、主な副作用は、無力症266例(10.6%)、悪心208例(8.3%)、異常感覚189例(7.6%)、めまい176例(7.0%)であった⁽²⁴⁾。

注1)本邦における1日の承認総投与量は10mg以内である。

17.1.5 外国におけるその他の臨床試験

- (1)片頭痛の早期治療効果を検討した試験において、ゾルミトリプタン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⁽²⁶⁾。
- (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⁽²⁷⁾)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⁽²⁸⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 5-HT_{1B/1D}受容体に対する親和性

ゾルミトリプタンは、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⁽²⁹⁾。N-脱メチル体は、ゾルミトリプタンの2~7.9倍の5-HT_{1B/1D}受容体親和性を示す⁽³⁰⁾。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。

18.1.2 頭蓋内血管(主に動静脈吻合)の収縮作用

麻酔下ネコの頭蓋内動静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(ゾルミトリプタン用量10~1000μg/kg, ivでおよそ60~92%の低下)⁽³¹⁾。

18.1.3 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⁽³²⁾。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、ゾルミトリプタン10μg/kg, iv以上の用量で有意な抑制作用を示した⁽³³⁾。

18.1.4 中枢神経活動の抑制

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*)⁽³⁴⁾。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⁽³⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: ゾルミトリプタン(Zolmitriptan) (JAN)

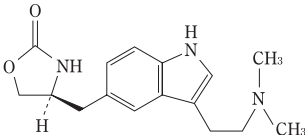
化学名: (S)-4-({3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl} methyl)-2-oxazolidinone

分子式: C₁₆H₂₁N₃O₂

分子量: 287.36

融 点: 136~140℃

構造式:



性 状: 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。

分配係数: 0.07(1-オクタノール/pH7緩衝液)

22. 包装

20錠[10錠(PTP)×2]

23. 主要文献

- 1) International Headache Society: Cephalalgia, 2018; 38(1): 1-211
- 2) 社内資料: 日本人ならびに白人における薬物動態比較試験(2001年6月20日承認、申請資料概要へ.3.4.1)
- 3) 社内資料: 性別による薬物動態への影響(2001年6月20日承認、申請資料概要へ.3.6)
- 4) Seaber, E. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 1997; 43: 579-587
- 5) 社内資料: 欧米人健康成人男女を対象とした単回投与試験(2001年6月20日承認、申請資料概要へ.3.2.2)
- 6) 社内資料: 健康成人被験者における絶対生物学的利用率(2001年6月20日承認、申請資料概要へ.3.5)

- 7) 社内資料: 日本人健康成人男性を対象とした反復投与試験(2001年6月20日承認、申請資料概要へ.3.3.2)
- 8) Seaber, E. J. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 1998; 46: 433-439
- 9) 社内資料: 血漿蛋白質との結合(2001年6月20日承認、申請資料概要へ.2.2.4)
- 10) Gillotin, C. et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 1997; 35(11): 522-526
- 11) Dixon, R. et al.: J. Clin. Pharmacol., 1998; 38: 694-701
- 12) Rolan, P.: Cephalalgia, 1997; 17(Suppl. 18): 21-27
- 13) Dixon, R. M. et al.: Cephalalgia, 1997; 17: 639-646
- 14) Peck, R. W. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 1997; 44: 595-599
- 15) Seaber, E. J. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 1997; 53: 229-234
- 16) Dixon, R. et al.: Clin. Drug Invest., 1998; 15(6): 515-522
- 17) Smith, D. A. et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 1998; 36(6): 301-305
- 18) 社内資料: 日本の第Ⅱ相用量反応試験(2001年6月20日承認、申請資料概要ト.1.6.5)
- 19) 社内資料: 欧米の初期第Ⅱ相用量反応試験(2001年6月20日承認、申請資料概要ト.1.6.3)
- 20) Rapoport, A. M. et al.: Neurology, 1997; 49: 1210-1218
- 21) 社内資料: 欧米の第Ⅱ相用量反応試験(2001年6月20日承認、申請資料概要ト.1.6.4)
- 22) Solomon, G. D. et al.: Neurology, 1997; 49: 1219-1225
- 23) 社内資料: 欧米の第Ⅲ相検証試験(2001年6月20日承認、申請資料概要ト.1.7.1)
- 24) 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年6月20日承認、申請資料概要ト.1.7.2)
- 25) Tepper, S. J. et al.: Curr. Med. Res. Opin., 1999; 15(4): 254-271
- 26) 社内資料: 服用初期の有効性、再発に対する有効性及び再発予防効果を評価した試験(2001年6月20日承認、申請資料概要ト.1.8.5)
- 27) Lipton, R. B. et al.: Rev. Contemp. Pharmacother., 2000; 11: 63-73
- 28) Lipton, R. B. et al.: JAMA, 2000; 284(20): 2599-2605
- 29) Martin, G. R. et al.: Br. J. Pharmacol., 1997; 121: 157-164
- 30) 社内資料: 183C91(活性代謝物)の受容体選択性(2001年6月20日承認、申請資料概要ホ.1.3.2)
- 31) MacLennan, S. J. et al.: Eur. J. Pharmacol., 1998; 361: 191-197
- 32) Goadsby, P. J. et al.: Headache, 1994; 34: 394-399
- 33) 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年6月20日承認、申請資料概要ホ.1.2.4)
- 34) Goadsby, P. J. et al.: Cephalalgia, 1997; 17: 153-158
- 35) Goadsby, P. J. et al.: Pain, 1996; 67: 355-359

24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL: 0120-381-999 FAX: 06-6394-7355

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

片頭痛治療薬/5-HT_{1B/1D}受容体作動薬 ゾルミトリプタン口腔内速溶錠

ゾーミック[®] RM 錠2.5mg
Zomig[®] RM Tablets

※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21400AMY00136
販売開始	2002年6月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

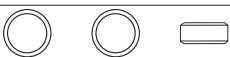
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症(冠動脈攣縮)のある患者[不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれることがある。]
- 2.3 脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者[脳血管障害や一過性脳虚血性発作があらわれることがある。]
- 2.4 末梢血管障害を有する患者[症状を悪化させる可能性が考えられる。]
- 2.5 コントロールされていない高血圧症の患者[一過性の血圧上昇を引き起こすことがある。]
- 2.6 エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、あるいは他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬を投与中の患者[10.1参照]
- 2.7 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[10.1、16.7.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 [1錠中]	ゾルミトリプタン 2.5mg
添加剤	アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、クロスボドドン、ステアリン酸Mg、セルロース、炭酸水素Na、デキストリン、トウモロコシデンプン、ブチルヒドロキシアニソール、マルトデキストリン、D-マンニトール、無水クエン酸、無水ケイ酸、香料

3.2 製剤の性状

外 形	
剤 形	素錠
性 状	白色、わずかにオレンジ様の香味がある
直径(mm)	約6.4
厚さ(mm)	約2.9
重量(mg)	約100

4. 効能又は効果

片頭痛

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準により、「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⁾。
 - 5.1.1 今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
 - 5.1.2 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
- 5.2 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと。

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 本剤投与により全く効果が認められない場合は、その発作に対して追加投与をしないこと。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。
- 7.3 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。[9.3.1、16.6.2参照]
- 7.4 CYP1A2阻害剤と併用する場合は、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。[10.2参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 心血管系の疾患が認められない患者においても、重篤な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。
- 8.2 本剤を含むトリプタン系薬剤により、頭痛が悪化することがあるので、頭痛の改善を認めない場合には、「薬剤の使用過多による頭痛」¹⁾の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[11.1.4参照]
- 8.3 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 虚血性心疾患の可能性のある患者

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

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

9.1.2 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と関連した不整脈のある患者

[11.1.3参照]

9.1.3 脳血管障害の可能性のある患者

脳血管障害があらわれるおそれがある。

9.1.4 てんかんあるいは痙攣を起こしやすい器質的脳疾患のある患者

てんかん様発作が発現したとの報告がある。[11.1.5参照]

9.1.5 コントロールされている高血圧症患者

一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇が少数の患者でみられたとの報告がある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。[7.3、16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP1A2で活性代謝物に代謝され、A型モノアミン酸化酵素(MAO)で不活性代謝物に代謝される。[16.4参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン(クリアミン) エルゴタミン誘導体含有製剤 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩(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) [2.6参照]	血圧の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 スマトリプタンコハク酸塩(イミグラン)、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) [2.6参照]	血圧の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 [2.7、16.7.1参照]	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。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2阻害剤 シメチジン、フルボキサミンマレイン酸塩、キノロン系抗菌剤(シプロフロキサシン塩酸塩等)等 [7.4参照]	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。	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、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。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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

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

11.1.2 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)

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。[9.1.1、11.2参照]

11.1.3 頻脈(WPW症候群における)(頻度不明)

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で認められている。[9.1.2参照]

11.1.4 薬剤の使用過多による頭痛(頻度不明)

[8.2参照]

11.1.5 てんかん様発作(頻度不明)

[9.1.4参照]

11.2 その他の副作用

	0.1%以上5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		じん麻疹、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1)} (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 ^{注2)} 、絞扼感 ^{注2)} 、疼痛 ^{注2)} 、圧迫感 ^{注2)} 、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) 血性下痢又は腹痛を呈することがある。

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。また、痛みは頭痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、頸部痛等を含む。[11.1.2参照]

13. 過量投与

13.1 症状

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。

13.2 処置

本剤の消失半減期は約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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤はブリスターシートから取り出して服用すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 ブリスターシートから取り出す際には、指の腹で押し出さず、裏面の目印箇所からシートを剥がして本剤を取り出すこと。

14.1.3 本剤は吸湿性を有するため、使用直前にブリスターシートから取り出すこと。

14.1.4 本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ(水なし)でも服用可能であるが、口腔粘膜から吸収されることはないため、水なしで服用した場合は唾液で飲み込むこと。

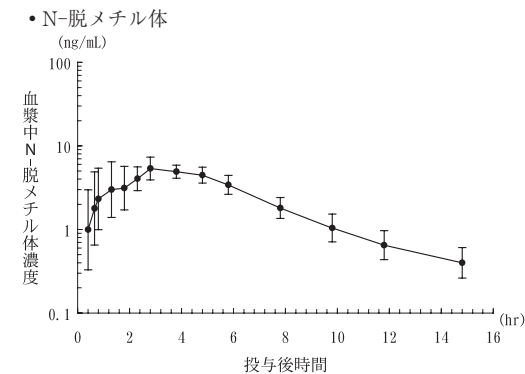
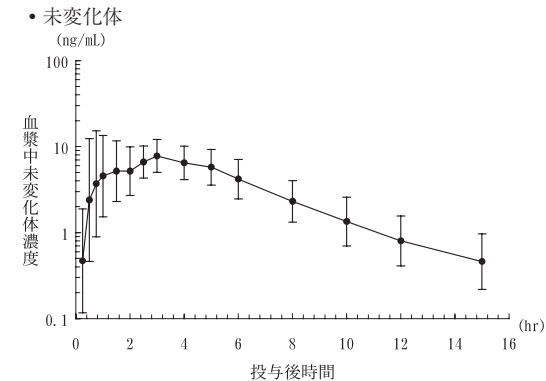
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1)RM錠

欧米人健康成人18名(男女各9名)にRM錠2.5mg各2錠(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。



単回投与時の血漿中薬物濃度の推移
(幾何平均±標準偏差、n=18：女性9、男性9)

薬物動態パラメータ (n=18：女性9、男性9)

	Cmax ^{注1)} (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^{注1)} (ng·hr/mL)	Tmax ^{注2)} (hr)	t _{1/2} ^{注3)} (hr)
未変化体	8.82 (5.81~13.39)	51.06 (31.34~83.19)	2.98 (0.57~5.00)	2.90 (0.35)
N-脱メチル体	5.83 (4.77~7.12)	36.47 (30.47~43.64)	3.00 (1.02~5.98)	2.97 (0.48)

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) 普通錠

・日本人における成績

日本人健康成人30名(男女各15名)にゾルミトリブタン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)の薬物動態パラメータを以下に示す²⁾。

ゾルミトリブタンのAUC及びCmaxは、女性が男性より約50%高値を示した³⁾。

薬物動態パラメータ (n=30：女性15、男性15)

	Cmax ^{注4)} (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^{注4)} (ng·hr/mL)	Tmax ^{注5)} (hr)	t _{1/2} ^{注6)} (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4) 幾何平均(幾何平均-標準偏差~幾何平均+標準偏差)

注5) 中央値(範囲)

注6) 平均(標準偏差)

・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)⁴⁾。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2.5~10mgの用量範囲で用量依存のAUC及びCmaxを示した⁵⁾。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⁶⁾。

16.1.2 反復投与

日本人健康成人男子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⁷⁾。

16.1.3 生物学的同等性

RM錠及び普通錠を経口投与したとき、それぞれの剤型で未変化体及びN-脱メチル体の血漿中濃度推移はほぼ同じであり、両剤型は生物学的に同等である(外国人でのデータ)。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

食後投与では空腹時と比べ未変化体のCmax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⁸⁾(外国人でのデータ)。

16.3 分布

16.3.1 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*)⁹⁾。

16.4 代謝

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⁴⁾(外国人でのデータ)。^[10.参照]

16.5 排泄

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⁴⁾(外国人でのデータ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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Cmax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¹⁰⁾(外国人でのデータ)。

16.6.2 肝機能障害患者

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¹¹⁾(外国人でのデータ)。^[7.3、9.3.1参照]

16.6.3 高齢者

高齢者と非高齢者の血漿中濃度は類似している。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 モクロベミド

少数(12例)の健康人において、ゾルミトリブタンとモクロベミド(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Cmaxが各々26%及び23%、N-脱メチル体のAUC及びCmaxが各々213%及び154%増加した¹²⁾(外国人でのデータ)。^[2.7、10.1参照]

16.7.2 その他の薬剤

少数(12~18例：試験毎に異なる)の健康人において、エルゴタミン酒石酸塩とカフェインの合剤¹³⁾、ジヒドロエルゴタミン¹²⁾、プロプラノロール¹⁴⁾、アセトアミノフェン¹⁵⁾、メトクロプラミド¹⁵⁾、リファンピシン¹⁶⁾、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)¹⁷⁾、ピゾチフェン(5-HT拮抗剤；本邦未承認)¹²⁾とゾルミトリブタンを併用したとき、臨床上留意すべき相互作用は示唆されていない(外国人でのデータ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 外国における無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験

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(有効性評価対象総症例数470例)における初回服用(RM錠2.5mg投与)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)は下表のとおりであった。

また、服用30分後から有意な頭痛の程度の軽減を示し、服用1時間後から有意な頭痛改善及び頭痛消失を示した。

通常の錠剤と比べて、好ましいとした症例は約7割、速やかに服用できたとした症例は約7割であった。また、取扱いやすいとした症例は約9割であった¹⁸⁾。

	プラセボ	RM錠
初回服用2時間後の頭痛改善率 (改善例数/評価例数)	22% (53/236)	63% (138/220)

副作用は23.4%(54/231)に認められ、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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 5-HT_{1B/1D}受容体に対する親和性

ゾルミトリプタンは、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、ゾルミトリプタンの2～7.9倍の5-HT_{1B/1D}受容体親和性を示す²⁰⁾。
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。

18.1.2 頭蓋内血管(主に動静脈吻合)の収縮作用

麻酔下ネコの頭蓋内動静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(ゾルミトリプタン用量10～1000μg/kg, ivでおよそ60～92%の低下)²¹⁾。

18.1.3 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²²⁾。
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、ゾルミトリプタン10μg/kg, iv以上の用量で有意な抑制作用を示した²³⁾。

18.1.4 中枢神経活動の抑制

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²⁴⁾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⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ゾルミトリプタン(Zolmitriptan)(JAN)

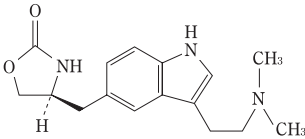
化学名：(S)-4-({3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-1*H*-indol-5-yl}methyl)-2-oxazolidinone

分子式：C₁₆H₂₁N₃O₂

分子量：287.36

融点：136～140℃

構造式：



性状：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。

分配係数：0.07(1-オクタノール/pH7緩衝液)

20. 取扱い上の注意

吸湿性を有するのでブリスター包装のまま保存すること。

*22. 包装

ブリスターシート：12錠(6錠×2)

23. 主要文献

1) International Headache Society：Cephalalgia, 2018；38(1)：1-211
2) 社内資料：日本人ならびに白人における薬物動態比較試験(2001年6月20日承認、申請資料概要へ.3.4.1)
3) 社内資料：性別による薬物動態への影響(2001年6月20日承認、申請資料概要へ.3.6)
4) Seaber, E. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., 1997；43：579-587
5) 社内資料：欧米人健康成人男女を対象とした単回投与試験(2001年6月20日承認、申請資料概要へ.3.2.2)
6) 社内資料：健康成人被験者における絶対生物学的利用率(2001年6月20日承認、申請資料概要へ.3.5)
7) 社内資料：日本人健康成人男性を対象とした反復投与試験(2001年6月20日承認、申請資料概要へ.3.3.2)
8) Seaber, E. J. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., 1998；46：433-439
9) 社内資料：血漿蛋白質との結合(2001年6月20日承認、申請資料概要へ.2.2.4)
10) Gillotin, C. et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 1997；35(11)：522-526
11) Dixon, R. et al.：J. Clin. Pharmacol., 1998；38：694-701
12) Rolan, P.：Cephalalgia, 1997；17(Suppl. 18)：21-27
13) Dixon, R. M. et al.：Cephalalgia, 1997；17：639-646
14) Peck, R. W. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., 1997；44：595-599
15) Seaber, E. J. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., 1997；53：229-234
16) Dixon, R. et al.：Clin. Drug Invest., 1998；15(6)：515-522
17) Smith, D. A. et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 1998；36(6)：301-305
18) 社内資料：無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験
19) Martin, G. R. et al.：Br. J. Pharmacol., 1997；121：157-164

20) 社内資料：183C91(活性代謝物)の受容体選択性(2001年6月20日承認、申請資料概要へ.1.3.2)
21) MacLennan, S. J. et al.：Eur. J. Pharmacol., 1998；361：191-197
22) Goadsby, P. J. et al.：Headache, 1994；34：394-399
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年6月20日承認、申請資料概要へ.1.2.4)
24) Goadsby, P. J. et al.：Cephalalgia, 1997；17：153-158
25) Goadsby, P. J. et al.：Pain, 1996；67：355-359

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL：0120-381-999 FAX：06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

< 日本神経学会 見解 >

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	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、エレトリプタン臭化水素 酸塩、ナラトリプタン塩酸塩
	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 とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 上記のトリプタンには優れた片頭痛発作の改善作用があり、OTC と なれば患者さんにとって入手が容易になるという利点はあると思 われる（参考文献 1）。 【対象疾患の観点から】 片頭痛の有病率は高く、疑い例を含めて 8.4%である（参考文献 2）。 また、多くの患者さんは就労していることもあり、受診率が低いこ とが問題点となっている（参考文献 3）。OTC になれば、潜在する多 くの患者さんがトリプタンを使用可能になることが予想される。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 前述のように、特に受診ができない多くの片頭痛患者さんに、優れ た急性期治療薬が届けられるようになるという点では、良好な影響が 得られるといえる。 〔上記と判断した根拠〕 下記の参考文献を参考に、上記意見をまとめた。 1. 竹島多賀夫編著. 頭痛治療薬の考え方, 使い方. 改訂 3 版. 中 外医学社. 東京. 2024 年. 2. Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. Cephalalgia. 1997;17:15-22. 3. Hirata K, et al. Comprehensive population-based survey of migraine in Japan: results of the ObserVational Survey of the Epidemiology, tReatment, and Care Of MigrainE (OVERCOME [Japan]) study. Curr Med Res Opin 2021;37:1945-1955.

	2. OTC とする際の留意事項、課題点について 経口トリプタンの適応疾患は「片頭痛」となっている。それ以外の、頭痛性疾患には臨床試験によって安全性と有効性が実証されていない。片頭痛の診断は、国際頭痛分類第3版（参考文献4）によって行われるが、本診断基準は一般医家のみならず脳神経内科専門医にも十分浸透していないのが実情である。また、本診断基準自体がくも膜下出血などの器質性疾患の除外の上に成り立っていることを考えても、本薬剤を医師の診察なしに入手し、使用できるようにすることには危険性があると指摘できる。一方、トリプタンには5-HT_{1B}受容体刺激による血管収縮作用がある。片頭痛と類似した頭痛症状を来す疾患に、可逆性脳血管攣縮症候群（reversible cerebral vasoconstriction syndrome: RCVS）と呼ばれる脳血管障害がある（参考文献5）。これは、片頭痛類似の頭痛発作が繰り返す疾患であるが、頭痛発作と共に脳血管攣縮が起こり、脳梗塞を来すこともある。したがって、トリプタンが誤って投与された場合は、病態を増悪させる懸念がある。また、狭心症などの虚血性心疾患を合併した頭痛患者さんが、誤ってトリプタンを使用しても心筋梗塞が発生してしまう懸念がある。 さらに、片頭痛に対してトリプタンなどの急性期頭痛治療薬が過剰に使用されると薬剤の使用過多による頭痛（medication-overuse headache: MOH）が生じることがある（参考文献6）。MOHは頭痛症状の重症化と慢性化を引き起こし、患者さんのQOLや機能性を大きく低下させる。トリプタンによるMOHはNSAIDsに比べて生じやすいことが知られており、OTCスイッチ化はMOHの発生を増加させる可能性が考えられる。 〔上記と判断した根拠〕 下記の参考文献を参考に、上記意見をまとめた。 <u>結論としては、当学会は、トリプタンのスイッチOTC化は慎重を要する案件と考えており、反対である。</u> 4. 日本頭痛学会国際頭痛分類委員会. 国際頭痛分類第3版. 医学書院. 東京. 2018年. 5. Burton TM, et al. Reversible cerebral vasoconstrictive syndrome. Stroke 2019;50:2253-2258. 6. Diener H-C, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. Lancet Neurol 2019;18:891-902. 3. その他
備考	

＜日本脳神経外科学会 見解＞

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	各種トリプタン
	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 とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 否定的な意見が多数（副作用含めたりスクを懸念）。 OTC化に肯定的意見は2/13人。 【対象疾患の観点から】 9/13人は反対。肯定的であっても、医師による片頭痛との診断は必須という意見。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 利便性や医療費の削減を理由とする肯定的な意見は4/13人程度。 他は否定的意見。 〔上記と判断した根拠〕 患者の自己判断は不可能との見解。
	2. OTC とする際の留意事項、課題点について 適正使用に結び付かない可能性。医師による定期的な診断の必要性。 副作用や既往歴などとの兼ね合い、MOHの懸念。 〔上記と判断した根拠〕 上記とオーバーラップ。 3. その他 項目別には回答なしで全体をまとめて以下のような意見あり 2017年に提出された日本脳神経外科学会の見解に賛成です。つまり OTC化は容認するが、要指導医薬品として継続できるようにする のは必須と考えます。また片頭痛である診断の証左および禁忌疾患を 持たないことの証左も必要と考えます。

＜日本臨床内科医会 見解＞

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	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 とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 医師による診断が明らかな例や明確な同様症状の再発例など、限定的な妥当性は考えられる 【対象疾患の観点から】 OTC 化とすることの妥当性は否とする。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 OTC 化とすることの妥当性は否とする。 〔上記と判断した根拠〕 薬剤特性から、片頭痛急性期を速やかに回復させ、QOL を改善させる可能性があり、診断や再発症状が明らかなで、病院ではほぼ薬の処方だけという、一部の患者側の観点からはOTC化の利便性がある。 しかしながら、片頭痛という疾患を考慮すると、OTC 化することにより同時に以下のような重大な危険性を抱え込む。 ①片頭痛の診断の正確性と二次性頭痛の危険性について； 正確な診断を得ずやみくもに使用して、医療機関への受診機会を減じ、二次性頭痛が見逃されて生命の危険にさらされる機会が増加する（正確な診断と治療の機会を失う可能性）。二次性頭痛の診断には詳細な病歴聴取と診断後も治療への反応や経過中の症状変化への留意が重要視されている（頭痛の診療ガイドライン 2021）。OTC 化を前提に、診断に関する注意喚起の一定情報を提供しても、患者自身でそれを確認して正確に判断できるか否かは疑問が残り、診断が違っていた場合の代償の方が大きなウェイトを占めると考えられる。 また、片頭痛予防的な治療（予防薬を含めた）の機会を失い、薬剤内服を減少させる可能性を潰すことにつながる。
-----------------------	--

	②使用方法についての問題； トリプタン製剤は内服のタイミングにより効果が異なり、適正指導が必要になる。患者心理（薬剤の危険性や高価という意識）で内服のタイミングが遅れて効果がかなり減弱する。医師による早期服薬指導で頭痛の早期改善はもちろん、発作回数を減ずることが報告されている（TEMP0 study; Cephalalugia2012; 32(3), 226-235.）。一方で、疼痛の恐怖心のため片頭痛の前兆や予兆期に内服をされる患者も一定数みられ、安心感を与える適格な指導が必要である。 さらに、低用量ピル、一部のβブロッカーや抗生剤などの併用禁忌、あるいは、コントロール不良の高血圧や、虚血性心疾患や脳卒中などの使用禁忌疾患への配慮、さらには副作用についての認識の欠如が危惧される。 ③薬剤使用過多（medication-overuse headache ; MOH）による頭痛について； 薬剤使用過多による頭痛は不可避な問題になっており、トリプタン製剤の OTC 化はこれを助長する可能性が極めて高い。現時点で薬局での鎮痛薬の MOH に関する指導は十分とは言えず、MOH が確実に増加しており、トリプタン OTC 化がトリプタンそのものの MOH 化を助長させることは十分予想できる。かなり厳重な制約を設けない限り、この問題の回避は難しいと思われる。 2. OTC とする際の留意事項、課題点について 多くの制約・制限が必須となる。 〔上記と判断した根拠〕 以下、留意事項として数点挙げられる。 医師による診断の必須化 お薬手帳やセルフチェックシートなどの確認（再発例の確認） 1 回処方量の限定（MOH への考慮） ただし、セルフチェックシートは片頭痛の可能性を見だし、医療機関への相談を前提としてつくられたものであり、解釈によってはミスリードされる可能性があり患者個人で完結すべきツールではない。 MOH に関しては、NSAIDs による MOH を減ずるという議論は当然のこととして、トリプタン自体の使用過多を注視すべきである。いかに情報提供を強化してもあるいは処方回数を制限しても、それをすり抜ける行為も十分予想される。マイナンバーカードでのオートチェックシステムなどを構築しない限り難しい問題と思われる。 また、不幸な転帰を招いた場合の責任の所在の明確化は今後
--	--

	の課題と思われる。 3. その他 特になし
備考	

< 日本頭痛学会 見解 >

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	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、エレトリプタン臭化水素 酸塩、ナラトリプタン塩酸塩
	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 とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 上記のトリプタンには優れた片頭痛発作の改善作用があり、OTC と なれば患者さんにとって入手が容易になるという利点はあると思 われる（参考文献 1）。 【対象疾患の観点から】 片頭痛の有病率は高く、疑い例を含めて 8.4%である（参考文献 2）。 また、多くの患者さんは就労していることもあり、受診率が低いこ とが問題点となっている（参考文献 3）。OTC になれば、潜在する多 くの患者さんがトリプタンを使用可能になることが予想される。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 前述のように、特に受診ができない多くの片頭痛患者さんに、優れ た急性期治療薬が届けられるようになるという点では、良好な影響が 得られるといえる。 〔上記と判断した根拠〕 下記の参考文献を参考に、上記意見をまとめた。 1. 竹島多賀夫編著. 頭痛治療薬の考え方, 使い方. 改訂 3 版. 中 外医学社. 東京. 2024 年. 2. Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. Cephalalgia. 1997;17:15-22. 3. Hirata K, et al. Comprehensive population-based survey of migraine in Japan: results of the ObserVational Survey of the Epidemiology, tReatment, and Care Of Migraine (OVERCOME [Japan]) study. Curr Med Res Opin 2021;37:1945-1955.	

	2. OTC とする際の留意事項、課題点について 経口トリプタンの適応疾患は「片頭痛」となっている。それ以外の、頭痛性疾患には臨床試験によって安全性と有効性が実証されていない。片頭痛の診断は、国際頭痛分類第3版（参考文献4）によって行われるが、本診断基準は一般医家のみならず脳神経内科専門医にも十分浸透していないのが実情である。また、本診断基準自体がくも膜下出血などの器質性疾患の除外の上に成り立っていることを考えても、本薬剤を医師の診察なしに入手し、使用できるようにすることには危険性があると指摘できる。一方、トリプタンには5-HT_{1B}受容体刺激による血管収縮作用がある。片頭痛と類似した頭痛症状を来す疾患に、可逆性脳血管攣縮症候群（reversible cerebral vasoconstriction syndrome: RCVS）と呼ばれる脳血管障害がある（参考文献5）。これは、片頭痛類似の頭痛発作が繰り返す疾患であるが、頭痛発作と共に脳血管攣縮が起こり、脳梗塞を来すこともある。したがって、トリプタンが誤って投与された場合は、病態を増悪させる懸念がある。また、狭心症などの虚血性心疾患を合併した頭痛患者さんが、誤ってトリプタンを使用しても心筋梗塞が発生してしまう懸念がある。 さらに、片頭痛に対してトリプタンなどの急性期頭痛治療薬が過剰に使用されると薬剤の使用過多による頭痛（medication-overuse headache: MOH）が生じることがある（参考文献6）。MOHは頭痛症状の重症化と慢性化を引き起こし、患者さんのQOLや機能性を大きく低下させる。トリプタンによるMOHはNSAIDsに比べて生じやすいことが知られており、OTCスイッチ化はMOHの発生を増加させる可能性が考えられる。 〔上記と判断した根拠〕 下記の参考文献を参考に、上記意見をまとめた。 <u>結論としては、当学会は、トリプタンのスイッチOTC化は慎重を要する案件と考えており、反対である。</u> 4. 日本頭痛学会国際頭痛分類委員会. 国際頭痛分類第3版. 医学書院. 東京. 2018年. 5. Burton TM, et al. Reversible cerebral vasoconstrictive syndrome. Stroke 2019;50:2253-2258. 6. Diener H-C, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. Lancet Neurol 2019;18:891-902. 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

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 O T C 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 医薬品の候補成分の成分情報等

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	エピナスチン塩酸塩
	スイッチ OTC とした際の 効能・効果	眼のかゆみ
候補成分に 対する医療 用医薬品の 情報	販売名	① アレジオン点眼液 0.05% ② アレジオン LX 点眼液 0.1% (投与経路：点眼) (剤形：水性点眼剤)
	効能・効果	アレルギー性結膜炎
	用法・用量	① 通常、1回1滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前） 点眼する。 ② 通常、1回1滴、1日2回（朝、夕）点眼する。
	会社名	参天製薬株式会社

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	① 2013 年 9 月 20 日 ② 2019 年 9 月 20 日
	再審査期間	① 2013 年 9 月 20 日～2019 年 9 月 19 日 ② 該当しない
	再審査結果 通知日	① 2020 年 12 月 9 日 ② 該当しない
	再審査結果	カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）
	開発の経緯 （インタビューフォーム等より）	アレジオン点眼液 0.05%（以下、0.05%製剤）及びアレジオン LX 点眼液 0.1%（以下、0.1%製剤）は、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用およびメディエーター遊離抑制作用を有する抗アレルギー点眼剤である。 有効成分であるエピナスチン塩酸塩はドイツベーリンガーインゲルハイム社により開発され、日本では日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社より 1994 年にアレジオン錠 10 およびアレジオン錠 20 が、2005 年にアレジオンドライシロップ 1%が発売され臨床使用されている。 ① 0.05%製剤は、抗アレルギー点眼薬単剤による治療効果の総合的な満足度や点眼時にしばしば認められる眼刺激感によるコンプライアンス低下の可能性など、医療ニーズが十分満たされているわけ当時の状況に鑑み、アレルギー性結膜炎治療の新たな選択肢として、参天製薬株式会社が日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社より導入し、日本人アレルギー性結膜炎患者を対象とした臨床試験を実施した結果、アレルギー性結膜炎に伴う眼そう痒感および充血などの症状に対する有効性及び安全性が確認され、1 日 4 回製剤として 2013 年 9 月、製造販売承認を取得した。 ② 0.1%製剤は、1 日 2 回点眼の抗アレルギー点眼剤である。2019 年 5 月時点において、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬の用法はすべて 1 日 4 回だが、アレルギー性結膜炎患者を対象としたアンケート調査では、「症状がないとき」、「夜寝る前」及び「日中忙しいとき」に点眼を忘れる傾向がみられ、また、小児における日中就学時の点眼治療は、薬剤管理と確実な点眼という観点から出来るだけ避けたほうがよいとされている。一方、季節性アレルギー性結膜炎患者を対象としたアンケート調査においても、点眼薬に対する期待として、「点眼回数が 1 日 2 回（朝、夕）」は 43%、また「効果が長続きする」は 64%の患者で、効果の持続化を望む意見が挙げられた。そこで 0.1%製剤の開発に着手し、日本人アレルギー性結膜炎患者を対象とした臨床試験を実施した。その結果、アレルギー性結膜炎の眼そう痒感について、0.05%製剤（1 日 4 回点眼）に対する 0.1%製剤 1 日 2 回点眼の非劣性が検証され（第Ⅲ相 CAC 試験（conjunctival allergen challenge test；結膜抗原誘発試

		験))、長期投与時の有効性及び安全性が確認された(第Ⅲ相長期投与試験)ため、製造販売承認を取得した。
	治療学的・製剤学的特性 (インタビューフォーム等より)	0.05%製剤及び0.1%製剤に共通 <治療学的特性> 1) ヒスタミンH₁受容体拮抗作用(モルモット、<i>in vitro</i>)とメディエーター遊離抑制作用(ラット)を併せ持つ抗アレルギー点眼薬である。 <製剤学的特性> 1) pH 6.7~7.3、浸透圧比0.9~1.1であり、涙液の液性(pH、浸透圧比)を参考に製剤設計した抗アレルギー点眼薬である。 0.05%製剤のみに該当 <治療学的特性> 1) スギ花粉抗原を用いた第Ⅲ相CAC試験において、アレルギー性結膜炎の点眼4時間後抗原誘発時の眼そう痒感スコアおよび結膜充血に対する優越性が検証された(p<0.001、t検定)。また、点眼4時間後抗原誘発時の眼そう痒感スコア(3時点平均スコア)について、0.05%製剤のオロパタジン点眼液に対する非劣性が検証された(95%信頼区間: -0.21~0.08、非劣性マージン0.5)。 2) 第Ⅲ相長期投与試験(環境試験)において、長期点眼時(1回1滴、1日4回、8週間点眼)における有効性が確認された。 3) 臨床試験で安全性解析対象となった総症例130例において認められた副作用(0.05%製剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動を含む)は眼刺激2件(1.5%)、眼の異物感1件(0.8%)、羞明1件(0.8%)であった。 0.1%製剤のみに該当 <治療学的特性> 1) 第Ⅲ相CAC試験において、アレルギー性結膜炎の平均眼そう痒感スコア、および平均結膜充血スコアをプラセボ点眼液に比べて有意に抑制したことから、0.1%製剤(1日2回点眼相当)のプラセボ点眼液に対する優越性が検証された(p<0.001、t検定)。 2) 第Ⅲ相CAC試験において、0.1%製剤点眼8時間後または0.05%製剤点眼4時間後のアレルギー性結膜炎の平均眼そう痒感スコアは、それぞれ0.4±0.5および0.3±0.4であった。両群間の差の両側95%信頼区間は-0.07~0.23であり、信頼区間の上限は非劣性マージンの0.5よりも小さく、0.1%製剤(1日2回点眼相当)の0.05%製剤(1日4回点眼相当)に対する非劣性が検証された。 3) 第Ⅲ相長期投与試験(環境試験)において、本剤の長期点眼時(1回1滴、1日2回、8週間点眼)における有効性が確認された。 4) 臨床試験で安全性解析対象となった総症例189例において認められた副作用(0.1%製剤との因果関係が否定

		できない臨床検査値異常変動を含む)は「結膜充血」1例(0.5%)であった。 ＜製剤学的特性＞ 1) 防腐剤を含有しないマルチドーズ型(多回使用型)点眼剤である。					
	臨床での使用 われ方	0.05%製剤及び0.1%製剤に共通 ○季節性アレルギー性結膜炎 ³⁾ 第一選択は抗アレルギー点眼薬(メディエーター遊離抑制薬、ヒスタミンH ₁ 受容体拮抗薬)である。 ○通年性アレルギー性結膜炎 ³⁾ 第一選択は抗アレルギー点眼薬(メディエーター遊離抑制薬、ヒスタミンH ₁ 受容体拮抗薬)である。					
	安全性に関する情報(添付文書より)	0.05%製剤及び0.1%製剤に共通 ＜副作用＞ <table><tr><td>重大な副作用</td><td>高頻度(5%以上)の副作用</td></tr><tr><td>該当なし</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	該当なし	該当なし
重大な副作用	高頻度(5%以上)の副作用						
該当なし	該当なし						
	禁忌・注意事項(添付文書より)	0.05%製剤及び0.1%製剤に共通 ＜警告＞該当なし ＜禁忌＞ 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ＜特定の背景を有する患者に関する注意＞ 1. 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠前及び妊娠初期試験(ラット:経口)では受胎率の低下が、器官形成期試験(ウサギ:経口)では胎児致死作用が、いずれも高用量で認められている。 2. 小児等 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 ＜相互作用＞該当なし					
	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	該当なし					
推定使用者数等	2017年日本眼科アレルギー研究会有病率調査 スギ・ヒノキによる季節性アレルギー性結膜炎が37.4%、通年性アレルギー性結膜炎が14.0%、スギ・ヒノキ以外の原因による季節性アレルギー性結膜炎が8.0%であった。 ³⁾						
同種同効薬・類薬のスイッチOTC化の状況について	クロモグリク酸ナトリウム(1997年)及びケトチフェンフマル酸塩(2007年)が抗アレルギー点眼薬(メディエーター遊離抑制薬、ヒスタミンH ₁ 受容体拮抗薬)の点眼剤としてスイッチOTC化されている。						

OTC 化された際の使われ方	花粉、ハウスダストによるアレルギーを対象とした点眼剤においては、上述の同種同効薬が既にスイッチ化されている。これらの OTC と同様に、アレルギー性結膜炎に対するセルフメディケーションの選択肢の一つとなると考える。また、上述の同種同効薬は 0.05% 製剤と同様に 1 日 4 回製剤であるため、1 日 2 回製剤である 0.1% 製剤がスイッチ OTC 化されることで、新たな選択肢が提供される。
関連するガイドライン等	アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン（第 3 版）
その他	

3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等 6 か国 での承認状 況	一般用医薬品としての承認状況		
	☐ 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	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
医療用医薬品としての承認状況			
☒ 英国 ☒ 仏国 ☒ 独国 ☒ 米国 ☐ 加国 ☒ 豪州 [備考]			

	0.05%製剤について、海外では上記 5 か国を含め世界 50 カ国以上で承認されている（2019 年 5 月時点、インタビューフォームより）。ただし、用法が 1 日 2 回であり本邦の承認とは異なる。 0.1%製剤について、海外では医療用としても発売されていない（2019 年 9 月時点、インタビューフォームより）。 食品、サプリメント等としての販売状況 ☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州 〔備考〕
--	--

参考資料一覧

- 1) アレジオン点眼液 0.05% 医薬品インタビューフォーム 2023 年 7 月改訂（第 11 版）
- 2) アレジオン LX 点眼液 0.1% 医薬品インタビューフォーム 2023 年 7 月改訂（第 4 版）
- 3) 日本眼科アレルギー学会診療ガイドライン作成委員会．アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン（第 3 版）．日眼会誌 2021, 125, p.741-785
- 4) アレジオン点眼液 0.05% 添付文書 2023 年 5 月改訂（第 1 版）
- 5) アレジオン LX 点眼液 0.1% 添付文書 2019 年 9 月改訂（第 1 版）

抗アレルギー点眼剤

エピナスチン塩酸塩点眼液

アレジオン®点眼液0.05%

ALESION® Ophthalmic Solution

Santen

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アレジオン点眼液0.05%
有効成分	1mL中 エピナスチン塩酸塩 0.5mg
添加剤	塩化ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム水和物、リン酸水素ナトリウム水和物、ホウ酸、エデト酸ナトリウム水和物、pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	アレジオン点眼液0.05%
pH	6.7～7.3
浸透圧比	0.9～1.1
性 状	無色澄明、無菌水性点眼剤

4. 効能・効果

アレルギー性結膜炎

6. 用法・用量

通常、1回1滴、1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないよう注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

妊娠前及び妊娠初期試験(ラット：経口)では受胎率の低下が、器官形成期試験(ウサギ：経口)では胎児致死作用が、いずれも高用量で認められている¹⁾。

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明
眼	眼刺激	眼の異物感、羞明	眼瞼炎、眼痛、流涙、点状角膜炎、眼のそう痒感、結膜充血、眼脂

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取ること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性6例に0.3%エピナスチン塩酸塩点眼液を片眼に1回2滴^{注)}、1日4回7日間反復点眼したときの血漿中エピナスチン濃度は、最終点眼後10分において、すべての被験者で定量下限(1ng/mL)未満であった²⁾。

注)本剤が承認されている濃度は0.05%であり、用法・用量は1回1滴、1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼である。

16.3 分布

サルの両眼に0.05%¹⁴C-エピナスチン塩酸塩点眼液を単回点眼したとき、¹⁴C濃度は主に外眼部組織で高く、眼瞼、虹彩、結膜、角膜、強膜、毛様体の順であった。また、メラニン含有組織である虹彩、毛様体及び網脈絡膜中¹⁴C濃度の経時的な減少は、点眼後24時間以内において認められなかった³⁾。

16.4 代謝

- ・健康成人男性に経口投与した場合の尿及び糞抽出物中の代謝物量を検討したところ、ほとんど未変化体であった⁴⁾(外国人データ)。
- ・エピナスチンの代謝にCYP3A4、CYP2D6及びCYP2B6の関与が示唆された⁵⁾(*in vitro*)。

16.5 排泄

健康成人男性に経口投与したとき、主に尿中及び糞中に排泄され、排泄率はそれぞれ25.4%及び70.4%であった⁴⁾(外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(抗原誘発試験)

- (1)無症状期のアレルギー性結膜炎患者(87例)を対象に、3群(両眼本剤、片眼本剤/他眼プラセボ点眼液、両眼プラセボ点眼液)に無作為に割付け、各眼に各点眼液を1回1滴点眼した。各点眼液点眼4時間後にスギ花粉抗原溶液を点眼し、症状について評価した。その結果、本剤はプラセボ点眼液に比較して、眼そう痒感スコア及び結膜充血スコアを有意に抑制した。

表1.点眼4時間後に抗原誘発を行ったときの眼そう痒感スコア及び結膜充血スコア(眼単位比較、3時点平均スコア)

	本剤	プラセボ	群間差 [95%信頼区間] P値
眼そう痒感 スコア	0.4±0.7 (87)	1.7±0.7 (87)	-1.3 [-1.52,-1.11] P<0.001
結膜充血 スコア	2.7±1.1 (87)	4.1±1.5 (87)	-1.3 [-1.71,-0.92] P<0.001

平均±標準偏差(眼数)

- (2)無症状期のアレルギー性結膜炎患者(86例)を対象に、2群(片眼本剤/他眼プラセボ点眼液、片眼0.1%オロパタジン点眼液/他眼プラセボ点眼液)に無作為に割付け、各眼に各点眼液を1回1滴点眼した。各点眼液点眼4時間後にスギ花粉抗原溶液を点眼し、症状について評価した結果、本剤の有効性は0.1%オロパタジン点眼液と同程度であった。

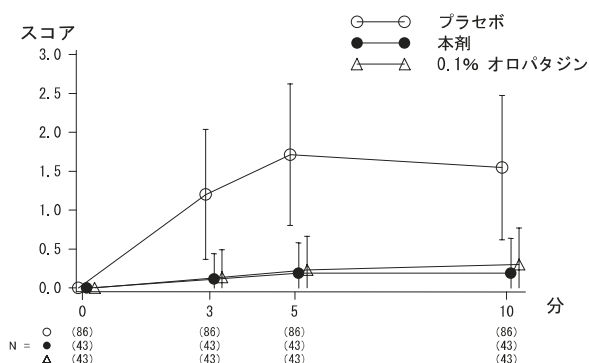


図1.点眼4時間後に抗原誘発を行ったときの眼そう痒感スコア(被験者間比較、3時点別スコア、平均±標準偏差)

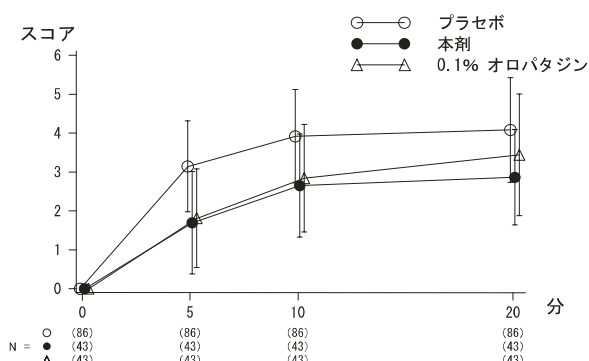


図2.点眼4時間後に抗原誘発を行ったときの結膜充血スコア(被験者間比較、3時点別スコア、平均±標準偏差)

治験期間を通じて、副作用は認められなかった⁶⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(環境試験)

アレルギー性結膜炎患者(130例)を対象に、環境下で本剤を1回1滴、1日4回(朝、昼、夕方、就寝前)8週間点眼する非盲検非対照試験(長期投与試験)を実施した結果、眼そう痒感スコ

ア(平均値±標準偏差)はベースライン 2.8 ± 0.5 (130例)、7日目 2.2 ± 0.9 (130例)、14日目 1.9 ± 1.0 (126例)、28日目 1.5 ± 0.9 (125例)、42日目 1.2 ± 0.9 (125例)、56日目 0.6 ± 0.7 (124例)であった。

副作用は2.3%(3/130例)に認められ、副作用は眼刺激1.5%(2/130例)、眼の異物感0.8%(1/130例)及び羞明0.8%(1/130例)であった⁷⁾。

なお、アレルギー性結膜炎患者を対象に環境下で実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験では、有効性についてプラセボに対する優越性は示されなかった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エピナスチン塩酸塩は、ヒスタミンH₁受容体拮抗作用を主作用とし、更に肥満細胞からのメディエーター遊離抑制作用を有する^{8)~11)}。

18.2 抗ヒスタミン作用

- ・ラット脳-膜標本を用いた受容体結合実験でヒスタミンH₁受容体に対する高い親和性を示した⁸⁾(*in vitro*)。
- ・モルモットでのヒスタミン誘発による結膜の血管透過性亢進を抑制した⁹⁾。

18.3 メディエーター遊離抑制作用

ラットのアレルギー性結膜炎モデルで肥満細胞の脱顆粒及びヒスタミンの遊離を抑制した^{10),11)}。

18.4 実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する効果

マウスのアレルギー性結膜炎モデルで結膜の血管透過性亢進を抑制した¹²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エピナスチン塩酸塩(Epinastine Hydrochloride)

化学名：(R,S)-3-Amino-9,13b-dihydro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepine hydrochloride

分子式：C₁₆H₁₅N₃·HCl

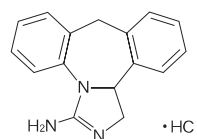
分子量：285.77

性状：本品は、白色の結晶性の粉末である。

本品は、水、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)に溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくい。

本品1.0gを水10mLに溶かした液のpHは3.0~5.5である。

構造式：



22. 包装

プラスチック点眼容器：5mL×10本

23. 主要文献

- 1)Niggeschulze A, et al.: 応用薬理. 1991; 41: 355-369 [63667]
- 2)社内資料：DE-114点眼液 臨床第Ⅰ相試験-連続投与試験(2013年9月20日承認、CTD2.7.6.2) [63630]
- 3)社内資料：サル単回投与試験(2013年9月20日承認、CTD2.6.4.4) [63643]
- 4)社内資料：Epinastine clinical phase I study [66285]
- 5)Kishimoto W, et al.: Res Commun Mol Pathol Pharmacol. 1997; 98: 273-292 [63647]
- 6)Fujishima H, et al.: Ann Allergy Asthma Immunol. 2014; 113: 476-481 [64375]

- 7)中川 やよい, 他: あたらしい眼科.2014; 31:
97-104 [63628]
- 8)Fügner A, et al.: Arzneimittel-Forschung/Drug
Research.1988; 38: 1446-1453 [63635]
- 9)社内資料: モルモットのヒスタミン誘発による結膜炎
モデルの血管透過性亢進に対する作用(2013年9月20日
承認、CTD2.6.2.2) [63636]
- 10)社内資料: 正常又は受動感作アレルギー性結膜炎モデ
ルラットの結膜肥満細胞の脱顆粒に対する作用(2013
年9月20日承認、CTD2.6.2.2) [63637]
- 11)社内資料: ラット受動感作アレルギー性結膜炎モデル
の摘出結膜からのヒスタミン遊離に対する作用(2013
年9月20日承認、CTD2.6.2.2) [63638]
- 12)社内資料: マウス能動感作アレルギー性結膜炎モデル
の血管透過性亢進に対する作用(2013年9月20日承認、
CTD2.6.2.2) [63639]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

参天製薬株式会社 製品情報センター
〒530-8552(個別郵便番号) 大阪市北区大深町4-20
TEL 0120-921-839 06-7664-8624
受付時間 9:00～17:00(土・日・祝日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4-20

26.2 提携

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2-1-1

抗アレルギー点眼剤

エピナスチン塩酸塩点眼液

アレジオン®LX点眼液0.1%

ALESION®LX Ophthalmic Solution

Santen

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アレジオンLX点眼液0.1%
有効成分	1mL中 エピナスチン塩酸塩 1mg
添加剤	リン酸二水素ナトリウム水和物、リン酸水素ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	アレジオンLX点眼液0.1%
pH	6.7~7.3
浸透圧比	0.9~1.1
性 状	無色澄明、無菌水性点眼剤

4. 効能・効果

アレルギー性結膜炎

6. 用法・用量

通常、1回1滴、1日2回(朝、夕)点眼する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないよう注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠前及び妊娠初期試験(ラット：経口)では受胎率の低下が、器官形成期試験(ウサギ：経口)では胎児致死作用が、いずれも高用量で認められている¹⁾。

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.1~1%未満	頻度不明
眼	結膜充血	眼刺激、眼の異物感、羞明、眼瞼炎、眼痛、流涙、点状角膜炎、眼のそう痒感、眼脂

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1~5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取ること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性6例に0.3%エピナスチン塩酸塩点眼液²⁾を片眼に1回2滴、1日4回7日間反復点眼したときの血漿中エピナスチン濃度は、最終点眼後10分において、すべての被験者で定量下限(1ng/mL)未満であった²⁾。

注)本剤が承認されている濃度は0.1%である。

16.3 分布

- ・サル両眼に0.05%¹⁴C-エピナスチン塩酸塩点眼液を単回点眼したとき、主に外眼部組織に高濃度で分布し、その濃度は眼瞼、虹彩、結膜、角膜、強膜、毛様体の順であった。また、メラニン含有組織である虹彩、毛様体及び網脈絡膜中濃度の経時的な減少は、点眼後24時間以内において認められなかった³⁾。
- ・ラットの両眼にエピナスチン塩酸塩点眼液(0.05%製剤)及び本剤(0.1%製剤)を単回点眼したとき、結膜中エピナスチン濃度はいずれも最初の測定時点である点眼後1時間にC_{max}を示した後、時間経過とともに低下した。結膜中エピナスチンのC_{max}は用量依存的に増加した⁴⁾。

16.4 代謝

- ・健康成人男性に経口投与した場合の尿及び糞抽出物中の代謝物を検討したところ、ほとんど未変化体であった⁵⁾(外国人データ)。
- ・エピナスチンの代謝にCYP3A4、CYP2D6及びCYP2B6の関与が示唆された⁶⁾(*in vitro*)。

16.5 排泄

健康成人男性に経口投与したとき、主に尿中及び糞中に排泄され、排泄率はそれぞれ25.4%及び70.4%であった⁵⁾(外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(抗原誘発試験)

無症状期のアレルギー性結膜炎患者(68例)を対象に、片眼にエピナスチン塩酸塩点眼液(0.05%製剤34例、0.1%製剤34例)、他眼にプラセボ点眼液を無作為に割付け、各眼に各点眼液を1回1滴点眼した。各点眼液点眼4時間後又は8時間後にスギ花粉抗原溶液を点眼し、症状について評価した。その結果、眼そう痒感スコア及び結膜充血スコアにおいて、本剤(0.1%製剤)のプラセボ点眼液に対する優越性が示された(表1)。休業期間を設けた後、片眼に前回とは異なるエピナスチン塩酸塩点眼液(0.05%製剤34例、0.1%製剤34例)、他眼にプラセボ点眼液を、1回1滴点眼し、各点眼液点眼4時間後又は8時間後にスギ花粉抗原溶液を点眼し、クロスオーバー比較を行った。その結果、眼そう痒感スコアにおいて、本剤(0.1%製剤)(1日2回点眼相当)の0.05%製剤(1日4回点眼相当)に対する非劣性が示された(表2)。

本剤(0.1%製剤)群及び0.05%製剤群のいずれも副作用は認められなかった⁷⁾。

表1. プラセボとの比較：抗原誘発を行ったときの眼そう痒感スコア及び結膜充血スコア(被験者間比較、3時点平均スコア)

	本剤 (34例)	プラセボ (34例)	群間差 [95%信頼区間] P値 ^(注)
眼そう痒感 スコア	0.4±0.6	2.0±0.7	-1.6 [-1.87,-1.27] P<0.001
結膜充血 スコア	2.5±1.4	4.2±1.2	-1.7 [-2.30,-1.01] P<0.001

(平均±標準偏差)

注)有意水準両側5%、t検定

表2. 0.05%製剤との比較：抗原誘発を行ったときの眼そう痒感スコア(被験者内比較、3時点平均スコア)

	本剤 (1日2回 点眼相当) (68例)	0.05%製剤 (1日4回 点眼相当) (68例)	本剤-0.05%製剤 群間差 [95%信頼区間] ^(注)
眼そう痒感 スコア	0.4±0.5	0.3±0.4	0.1 [-0.07,0.23]

(平均±標準偏差)

注)投与順序、治験薬、時点を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデル

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(環境試験)

アレルギー性結膜炎患者(121例)を対象に、環境下で本剤を1回1滴、1日2回(朝、夕)8週間点眼する非盲検非対照試験(長期投与試験)を実施した結果、眼そう痒感スコア(平均値±標準偏差)はベースライン3.1±0.4(121例)、7日目2.0±1.0(121例)、14日目1.8±1.0(120例)、28日目1.5±0.9(120例)、42日目0.8±0.8(120例)、56日目0.6±0.8(120例)であった。眼瞼結膜充血スコア(平均値±標準偏差)はベースライン1.4±0.7(117例)、7日目1.1±0.8(117例)、14日目1.1±0.7(116例)、28日目0.9±0.7(116例)、42日目0.8±0.7(116例)、56日目0.5±0.6(116例)であった。眼球結膜充血スコア(平均値±標準偏差)はベースライン1.2±0.7(103例)、7日目0.8±0.5(103例)、14日目0.7±0.5(103例)、28日目0.4±0.5(103例)、42日目0.4±0.5(103例)、56日目0.3±0.5(103例)であった。

副作用は、眼充血0.8%(1/121例)であった⁸⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エピナスチン塩酸塩は、ヒスタミンH₁受容体拮抗作用を主作用とし、更に肥満細胞からのメディエーター遊離抑制作用を有する^{9)~12)}。

18.2 抗ヒスタミン作用

- ・ラット脳ー膜標本を用いた受容体結合実験でヒスタミンH₁受容体に対する高い親和性を示した⁹⁾(*in vitro*)。
- ・モルモットでのヒスタミン誘発による結膜の血管透過性亢進を抑制した¹⁰⁾。

18.3 メディエーター遊離抑制作用

ラットのアレルギー性結膜炎モデルで肥満細胞の脱顆粒及びヒスタミンの遊離を抑制した^{11),12)}。

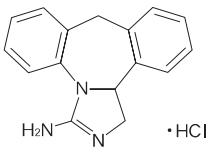
18.4 実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する効果

モルモットのアレルギー性結膜炎モデルで結膜の血管透過性亢進を抑制した¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エピナスチン塩酸塩(Epinastine Hydrochloride)
化学名：(*R,S*)-3-Amino-9,13b-dihydro-1*H*-dibenz[*c,f*]imidazo[1,5-*a*]azepine hydrochloride
分子式：C₁₆H₁₅N₃·HCl
分子量：285.77
性 状：本品は、白色の結晶性の粉末である。
本品は、水、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)に溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくい。
本品1.0gを水10mLに溶かした液のpHは3.0~5.5である。

構造式：



22. 包装

プラスチック点眼容器 5mL×10本

23. 主要文献

- 1) Niggeschulze A, et al.: 応用薬理. 1991; 41: 355-369 [63667]
- 2) 社内資料：DE-114点眼液臨床第Ⅰ相試験ー連続投与試験ー(2013.9.20承認、アレジオン点眼液0.05% CTD2.7.6.2) [63630]
- 3) 社内資料：¹⁴C-DE-114 ocular tissue distribution studies in cynomolgus monkeys following a single ophthalmic administration(2013.9.20承認、アレジオン点眼液0.05% CTD2.6.4.4) [63643]
- 4) 社内資料：ラットを用いた0.05、0.1、0.3および0.5%DE-114点眼液点眼時の結膜中エピナスチン濃度推移 [66284]
- 5) 社内資料：Epinastine clinical phase I study [66285]
- 6) Kishimoto W, et al.: Res Commun Mol Pathol Pharmacol. 1997; 98: 273-292 [63647]
- 7) 社内資料：DE-114A点眼液のアレルギー性結膜炎を対象とした二重盲検比較試験ー第Ⅲ相、検証的試験ー [66286]
- 8) 社内資料：DE-114A点眼液のアレルギー性結膜炎を対象とした長期投与試験ー第Ⅲ相ー [66287]

- 9)Fügner A, et al. : Arzneimittel-Forschung/Drug Research. 1988 ; 38 : 1446-1453 [63635]
- 10)社内資料：モルモットにおけるDE-114点眼液のヒスタミン誘発アレルギー性結膜炎モデルに対する効果 (2013.9.20承認、アレジオン点眼液0.05% CTD2.6.2.2) [63636]
- 11)社内資料：Antiinflammatory activity. Effects on inflammatory cell accumulation and pathological findings in the conjunctivae of normal and allergic rats(2013.9.20承認、アレジオン点眼液0.05% CTD2.6.2.2) [63637]
- 12)社内資料：Histamine release into the conjunctivae after antigen challenge in rats (2013.9.20承認、アレジオン点眼液0.05% CTD2.6.2.2) [63638]
- 13)社内資料：モルモット能動感作アレルギー性結膜炎モデルに対するDE-114A点眼液の効果 [66288]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

参天製薬株式会社 製品情報センター
〒530-8552(個別郵便番号) 大阪市北区大深町4-20
TEL 0120-921-839 06-7664-8624
受付時間 9:00～17:00(土・日・祝日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4-20

26.2 提携

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2-1-1

< 日本眼科学会 見解 >

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	エピナスチン塩酸塩
	効能・効果	目のかゆみ

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 とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 抗アレルギー薬としての有効性を期待できる。 【対象疾患の観点から】 アレルギー性結膜炎は罹患率が高く、選択肢の一つとなり得る。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 多くのアレルギー性結膜炎患者が利用すると予測される。 〔上記と判断した根拠〕 すでに定評を得ている点眼薬であるため。 2. OTC とする際の留意事項、課題点について 妊婦、授乳婦、小児での安全性に関するデータ収集が必要。 重症アレルギー性結膜炎では、角膜障害をきたして難治化するリスクがある。また感染を合併するリスクもある。 使用して改善しない場合、あるいは視力低下を自覚する場合に、眼科受診を促す必要がある。 〔上記と判断した根拠〕 アレルギー性結膜炎診療ガイドライン第3版において、角膜障害について記載（p751 ほか） 3. その他 製剤濃度及び用法が異なる 0.05%製剤と 0.1%製剤が共に上市された場合、誤用につながる可能性がある。使用実績の長い 0.05%製剤を先に OTC 化するほうが望ましい。
備考	0.05%製剤 及び 0.1%製剤 がある

< 日本眼科医会 見解 >

スイッチ OTC 医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	エピナスチン塩酸塩
	効能・効果	目のかゆみ

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 とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 本成分は臨床においても副作用は比較的少なく、安全に使用できるものと考えられ、妥当と判断する。 【対象疾患の観点から】 対象疾患を「季節性アレルギー性結膜炎による目のかゆみ」として使用することは妥当と判断する。単に「目のかゆみ」または「結膜炎」のみとして OTC 化することは不適切であると考ええる。また、通年性アレルギー性結膜炎についても、長期間にわたってかゆみや充血が持続する場合は、他の原因による結膜炎を除外する必要があることから、OTC 化する場合は「季節性アレルギー結膜炎」のみを適応とすべきである。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 販売の際に適切かつ十分な指導が行われるのであれば妥当と判断する。 〔上記と判断した根拠〕 目のかゆみや充血は、アレルギー性結膜炎だけでなく、細菌性結膜炎、麦粒腫など前眼部の様々な疾患、コンタクトレンズ合併症としても頻繁に見られる症状である。アレルギー性結膜炎以外には本剤の効果は期待できず、上記疾患の発見が遅れ、症状を悪化させる可能性があるため、販売の際には上記が確実に除外されることが必要であり、除外できない場合には速やかに専門医の診察を勧奨すべきである。
	2. OTC とする際の留意事項、課題点について ・製剤濃度及び用法が異なる 0.05%製剤と 0.1%製剤が存在し、点眼回数が異なる（具体的には、0.1% 製剤のみ 1 日 2 回点眼、0.05% 製剤含めその他製剤は 1 日 4 回点眼）ため、共に上市された場合、誤用につながる可能性が高い。すでに OTC 化されている同種他剤は

	全て1日4回点眼である。また0.1%製剤は0.05%製剤に遅れて上市されており、安全性確認の観点からもOTC化は0.05%製剤のみとすべきであること。 ・点眼開始後2日間で改善が見られない場合は速やかに眼科受診を勧奨すること。 ・コンタクトレンズ装用者で、本剤を使用する際には、装用中止を求めること。さらに2日間で改善が見られない場合は速やかに眼科受診を勧奨すること。 ・OTCとしての適応は季節性アレルギー性結膜炎のみとすること。 〔上記と判断した根拠〕 目のかゆみや充血は様々な疾患で見られる症状であり、原因がアレルギー性結膜炎であるかは専門医でも鑑別が難しい場合がある。そのため、通年性アレルギー性結膜炎のように長期間にわたって点眼継続が必要な場合は、専門医による鑑別が必要である。またコンタクトレンズ装用者では、感染症との鑑別やコンタクトレンズ装用中止の判断も必要である。 3. その他
備考	

スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	オロパタジン塩酸塩
	スイッチ OTC とした際の 効能・効果	眼のかゆみ
候補成分に 対する医療 用医薬品の 情報	販売名	パタノール点眼液 0.1% (投与経路：点眼) (剤形：水性点眼剤)
	効能・効果	アレルギー性結膜炎
	用法・用量	通常、1 回 1～2 滴、1 日 4 回（朝、昼、夕方及び就寝前） 点眼する。
	会社名	ノバルティスファーマ株式会社

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	2006 年 7 月 26 日
	再審査期間	2006 年 7 月 26 日～2012 年 7 月 25 日
	再審査結果 通知日	2015 年 12 月 24 日
	再審査結果	カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しない。）
	開発の経緯 （インタビュー フォーム ¹⁾ 等より）	パタノール点眼液 0.1%は、オロパタジン塩酸塩を含有する点眼剤であり、米国アルコン社が協和発酵工業株式会社（現：協和キリン株式会社）よりライセンス供与を受け、抗アレルギー点眼剤として開発したものである。 有効成分のオロパタジン塩酸塩は、選択的な抗ヒスタミン作用とともに化学伝達物質の遊離・産生抑制作用などの広範な薬理作用を有する。本邦においては、2000 年 12 月に経口剤（販売名：アレロック錠 2.5・5）が成人に対し「アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）」に対する効能又は効果で承認され、現在では小児に適応を拡大している。また、口腔内崩壊（販売名：アレロック OD 錠 2.5・5）や顆粒剤（販売名：アレロック顆粒 0.5%）も承認されている。 オロパタジン塩酸塩の上述の薬理作用から、点眼剤とした場合のアレルギー性結膜炎に対する臨床応用が期待され、日本においてアレルギー性結膜炎の治療薬としての臨床試験が行われた。その結果、パタノール点眼液 0.1%はアレルギー性結膜炎に対して有用な薬剤であると判断され、2006 年 7 月に承認を取得した。
	治療学的・製剤学的特性 （インタビュー フォーム ¹⁾ 等より）	<治療学的特性> 1) アレルギー性結膜炎によるそう痒感及び充血症状に対して、改善効果を発揮する。 2) 選択的な抗ヒスタミン作用を示す（<i>in vitro</i>）。 3) 化学伝達物質遊離抑制作用を示す（<i>in vitro</i>）。 <製剤学的特性> 1) pH 約 7.0、浸透圧比 0.9～1.1 の点眼液である。
	臨床での使われ方	○季節性アレルギー性結膜炎²⁾ 第一選択は抗アレルギー点眼薬（メディエーター遊離抑制薬、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬）である。 ○通年性アレルギー性結膜炎²⁾

		第一選択は抗アレルギー点眼薬（メディエーター遊離抑制薬、ヒスタミン H ₁ 受容体拮抗薬）である。	
	安全性に関する情報（添付文書 ³⁾ より）	<副作用>	
		重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用
		該当なし	該当なし
	禁忌・注意事項（添付文書 ³⁾ より）	<警告>該当なし	
		<禁忌>	
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者			
<特定の背景を有する患者に関する注意>			
	1. 妊婦	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。	
	2. 授乳婦	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット、経口）で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。	
	3. 小児等	低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。	
	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	該当なし	
推定使用者数等	2017 年日本眼科アレルギー研究会有病率調査 スギ・ヒノキによる季節性アレルギー性結膜炎が 37.4%、通年性アレルギー性結膜炎が 14.0%、スギ・ヒノキ以外の原因による季節性アレルギー性結膜炎が 8.0%であった。 ²⁾		
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	クロモグリク酸ナトリウム（1997 年）及びケトチフェンフマル酸塩（2007 年）の抗アレルギー点眼薬（メディエーター遊離抑制薬、ヒスタミン H ₁ 受容体拮抗薬）の点眼剤がスイッチ OTC 化されている。		
OTC 化された際の使われ方	花粉、ハウスダストによるアレルギーを対象とした点眼剤においては、上述の同種同効薬が既にスイッチ化されている。これらの OTC と同様に、アレルギー性結膜炎に対するセルフメディケーションの選択肢の一つと		

	なると考える。
関連するガイドライン等	アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン（第3版）
その他	

3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等 6 か国 での承認状況	一般用医薬品としての承認状況		
	☐ 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	
	英国	販売名（企業名）	—
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	—
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	—
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国 4)	販売名（企業名）	PATADAY TWICE DAILY RELIEF（Alcon Laboratories, Inc.）
		効能・効果	花粉、ブタクサ、草、動物の毛、フケによる目のかゆみや充血の一時的な緩和
		用法・用量	<成人及び 2 歳以上の小児> ・ 1 日 2 回、6～8 時間ごとに 1 滴を患眼に点眼すること。1 日 2 回を超えないようにすること。 ・ 本品の使用中に他の眼科用製品を使用する場合は、各製品の使用間隔を少なくとも 5 分空けること。 ・ 使用後は毎回キャップを締めること。 <2 歳未満の小児> ・ 医師に相談すること。
		備考	2020 年 OTC 化
	加国	販売名（企業名）	—
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	—
		効能・効果	

	用法・用量	
	備考	
医療用医薬品としての承認状況 ☒ 英国 ☒ 仏国 ☒ 独国 ☒ 米国 ☒ 加国 ☒ 豪州 〔備考〕 2019 年 6 月現在、120 カ国で承認されている。（インタビューフォームより）		
食品、サプリメント等としての販売状況 ☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州 〔備考〕		

参考資料一覧

- 1) パタノール点眼液 0.1% 医薬品インタビューフォーム 2023 年 1 月改訂（第 11 版）
- 2) 日本眼科アレルギー学会診療ガイドライン作成委員会．アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン（第 3 版）．日眼会誌 2021, 125, p.741-785
- 3) パタノール点眼液 0.1% 添付文書 2023 年 1 月改訂（第 1 版）
- 4) FDA. “Approval Date(s) and History, Letters, Labels, Reviews for NDA 020688” . Drugs@FDA: FDA-Approved Drug, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020688s032,021545s022lbl.pdf, (参照 2024-07-22)

貯法：室温保存

有効期間：3年

抗アレルギー点眼剤
オロパタジン塩酸塩点眼液

承認番号	21800AMY10105000
販売開始	2006年10月

パタノール®点眼液0.1%

Patanol® Ophthalmic Solution 0.1%

NOVARTIS

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	パタノール点眼液0.1%
有効成分	日局オロパタジン塩酸塩
1mL中含量	1.1mg（オロパタジンとして1mg）
添加剤	日局ベンザルコニウム塩化物、無水リン酸一水素ナトリウム、pH調節剤、等張化剤

3.2 製剤の性状

販売名	パタノール点眼液0.1%
pH	約7.0
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）
性状	無色～微黄色澄明の無菌水性点眼液

4. 効能又は効果

アレルギー性結膜炎

6. 用法及び用量

通常、1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないよう注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット、経口）で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
眼	眼痛	角膜炎、そう痒症、眼刺激、眼瞼浮腫、眼の異常感、充血、眼瞼炎、眼脂、結膜濾胞、結膜出血、眼瞼湿疹、眼瞼紅斑、流涙増加、眼の異物感、眼部不快感、眼瞼障害	眼乾燥、眼瞼縁痂皮、霧視、眼瞼痛
精神神経系		頭痛	味覚異常、めまい
肝臓		ALT上昇、AST上昇	
その他		ヘマトクリット減少、尿中ブドウ糖陽性	接触性皮膚炎、口内乾燥、悪心、過敏症、咽喉乾燥

注）使用成績調査及び特定使用成績調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

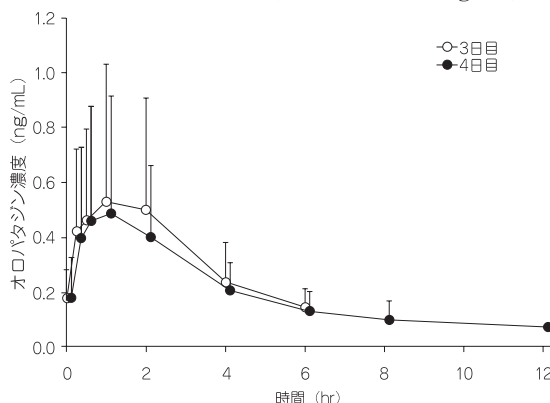
- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。
- ・本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物は、ソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるので、点眼時はコンタクトレンズをはずし、10分以上経過後装着すること^{1,2)}。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

アレルギー患者（12例）に0.1%オロパタジン点眼液を、両眼に1回2滴、6時間ごとに（1日4回点眼）4日間反復点眼したときのオロパタジン（未変化体）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った（定量限界値は0.05ng/mL）³⁾。



オロパタジン（未変化体）血漿中濃度推移
(平均値±標準偏差 n=12)

オロパタジン（未変化体）の薬物動態パラメータ
(平均値±標準偏差 n=12)

点眼日	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₆ (ng・hr/mL)	消失半減期 (hr)
3日目	0.610±0.518	1.21±0.62	2.07±1.46	算出できず
4日目	0.520±0.416	1.23±0.62	1.90±1.16 ^{*2}	3.1±1.3
検定 ^{*1} (Paired t test)	p=0.0814	検定せず	p=0.1249	検定せず

※1：3日目と4日目の比較

※2：n=11

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

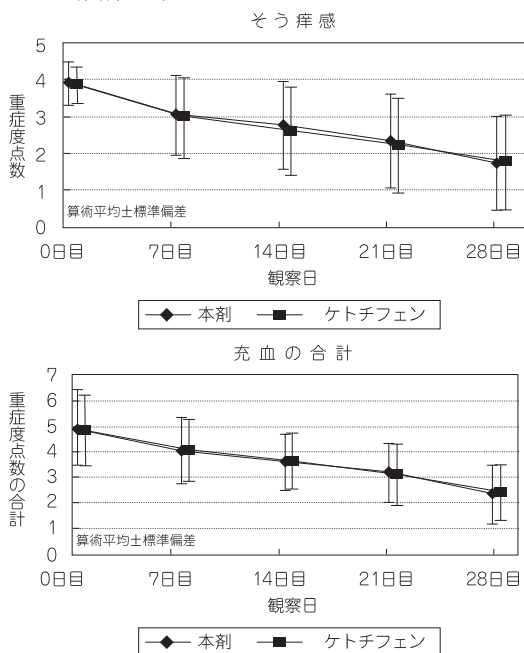
17.1.1 海外後期第Ⅱ相試験（抗原誘発試験）

無症状期の日本人アレルギー性結膜炎患者（147例）を対象に海外で実施した後期第Ⅱ相試験において、片眼にオロパタジン点眼液（0.01%群38例、0.05%群38例、0.1%群35例、0.15%群36例）、対眼にプラセボをそれぞれ1回1滴点眼し、点眼4時間後に抗原誘発を行った。抗原誘発5分後におけるそう痒感の平均スコアの0.1%群（本剤群）とプラセボ群との差と95%信頼区間は、-1.19、[-1.52, -0.85]であり、抗原誘発20分後における総合充血の平均スコアの本剤群とプラセボ群との差と95%信頼区間は、-0.93、[-1.49, -0.37]であった。

本剤投与群35例（安全評価対象例）で副作用は認められなかった⁴⁾。

17.1.2 国内Ⅲ相比較試験（ケチフェンフマル酸塩点眼液を対照薬とした二重盲検並行群間比較試験）

アレルギー性結膜炎患者（247例）を対象に、本剤又は0.05%ケチフェンフマル酸塩点眼液を両眼に1回2滴、1日4回（朝、昼、夕、就寝前）28日間点眼投与したところ、そう痒感及び充血の重症度点数において、本剤は0.05%ケチフェンフマル酸塩点眼液に劣らない有効性を示した。



副作用発現頻度は、本剤投与群で4.8%（6/124例）であった。副作用は眼痛2.4%（3/124例）、角膜炎NOS0.8%（1/124例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加1.6%（2/124例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加0.8%（1/124例）であった⁵⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

オロパタジン塩酸塩は、選択的ヒスタミンH₁受容体拮抗作用を主作用とし、更に肥満細胞からの化学伝達物質の遊離・産生抑制作用を有する。

18.2 抗ヒスタミン作用（*in vitro*）

受容体結合実験において、ヒスタミンH₁受容体に強い拮抗作用（K_i値：41.1～59.0nmol/L）を有し、その作用は選択的である。ヒスタミン刺激によるヒト結膜上皮細胞からのインターロイキン-6（IC₅₀値：5.5nmol/L）及びインターロイキン-8（IC₅₀値：1.7nmol/L）の遊離・産生を抑制した⁶⁻⁸⁾。

18.3 抗アレルギー作用（*in vitro*）

抗ヒトIgE抗体刺激によるヒト結膜肥満細胞からのヒスタミン（IC₅₀値：314～859μmol/L）、トリプターゼ（IC₅₀値：1.21mmol/L）、プロスタグランジンD₂（IC₅₀値：736μmol/L）及びTNFα（IC₅₀値：13.1μmol/L）の遊離・産生を抑制した^{9,10)}。

18.4 動物結膜炎モデルにおける作用

ヒスタミン誘発によるモルモット結膜における血管透過性亢進を抑制（ED₅₀値：0.002%）した。感作モルモットの抗原誘発による眼瞼と眼球結膜の充血及び膨疹を抑制（ED₅₀値：0.017%）した¹¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

オロパタジン塩酸塩 Olopatadine Hydrochloride

化学名

{11-[(1Z)-3-(Dimethylamino)propylidene]-6,11-dihydrodibenzo[*b,e*]oxepin-2-yl}acetic acid monohydrochloride

分子式

C₂₁H₂₃NO₃・HCl

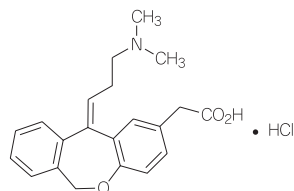
分子量

373.87

性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、ギ酸に極めて溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

化学構造式



融点

約250℃（分解）

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

22. 包装

5mL×10本

23. 主要文献

- 1) Momose T, et al. : CLAO J. 1997 ; 23 (2) : 96-99 [20161021]
- 2) Christensen MT, et al. : CLAO J. 1998 ; 24 (4) : 227-231 [20161037]
- 3) 社内資料：アレルギー患者における血中濃度（2006年7月26日承認、申請資料概要へ-4（2）） [20170245]
- 4) 社内資料：後期第Ⅱ相試験（抗原誘発試験2）（2006年7月26日承認、申請資料概要ト-1（10）） [20170241]
- 5) 社内資料：第Ⅲ相試験1-フマル酸ケチフェン点眼液との比較-（C-06-53試験）（2006年7月26日承認、申請資料概要ト-1（8）） [20220104]
- 6) Sharif NA, et al. : J.Ocul.Pharmacol.Ther. 1996 ; 12 (4) : 401-407 [20161039]
- 7) 社内資料：作用機序（ヒスタミン受容体拮抗作用）（2006年7月26日承認、申請資料概要ホ-3） [20170243]
- 8) Yanni JM, et al. : Arch.Ophthalmol. 1999 ; 117 (5) : 643-647 [20161022]
- 9) 社内資料：作用機序（ヒト結膜肥満細胞からの炎症性伝達物質遊離へ及ぼす影響）（2006年7月26日承認、申請資料概要ホ-2） [20170244]
- 10) Cook EB, et al. : Ann.Allergy Asthma Immunol. 2000 ; 84 (5) : 504-508 [20161023]
- 11) Yanni JM, et al. : J.Ocul.Pharmacol.Ther. 1996 ; 12 (4) : 389-400 [20161024]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1-23-1

26.2 販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

(06)

CA

＜日本眼科学会 見解＞

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	オロパタジン塩酸塩
	効能・効果	目のかゆみ

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 とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 抗アレルギー薬としての有効性を期待できる。 【対象疾患の観点から】 アレルギー性結膜炎は罹患率が高く、選択肢の一つとなり得る。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 多くのアレルギー性結膜炎患者が利用すると予測される。 〔上記と判断した根拠〕 すでに定評を得ている点眼薬であるため。 2. OTC とする際の留意事項、課題点について 妊婦、授乳婦、小児での安全性に関するデータ収集が必要。 重症アレルギー性結膜炎では、角膜障害をきたして難治化するリスクがある。また感染を合併するリスクもある。 使用して改善しない場合、あるいは視力低下を自覚する場合に、眼科受診を促す必要がある。 〔上記と判断した根拠〕 アレルギー性結膜炎診療ガイドライン第3版において、角膜障害について記載（p751 ほか） 3. その他
	備考

< 日本眼科医会 見解 >

スイッチ OTC 医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	オロパタジン塩酸塩
	効能・効果	目のかゆみ

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 とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 本成分は臨床においても副作用は比較的少なく、安全に使用できるものと考えられ、妥当と判断する。 【対象疾患の観点から】 対象疾患を「季節性アレルギー性結膜炎による目のかゆみ」として使用することは妥当と判断する。単に「目のかゆみ」または「結膜炎」のみとして OTC 化することは不適切であると考ええる。また、通年性アレルギー性結膜炎についても、長期間にわたってかゆみや充血が持続する場合は、他の原因による結膜炎を除外する必要があることから、OTC 化する場合は「季節性アレルギー結膜炎」のみを適応とすべきである。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 販売の際に適切かつ十分な指導が行われるのであれば妥当と判断する。 〔上記と判断した根拠〕 目のかゆみや充血は、アレルギー性結膜炎だけでなく、細菌性結膜炎、麦粒腫など前眼部の様々な疾患、コンタクトレンズ合併症としても頻繁に見られる症状である。アレルギー性結膜炎以外には本剤の効果は期待できず、上記疾患の発見が遅れ、症状を悪化させる可能性があるため、販売の際には上記が確実に除外されることが必要であり、除外できない場合には速やかに専門医の診察を勧奨すべきである。 2. OTC とする際の留意事項、課題点について ・点眼開始後 2 日間で改善が見られない場合は速やかに眼科受診を勧奨すること。 ・コンタクトレンズ装用者で、本剤を使用する際には、装用中止を求めること。さらに 2 日間で改善が見られない場合は速やかに眼科受診を勧奨すること。
-----------------------	---

	・ OTC としての適応は季節性アレルギー性結膜炎のみとすること。 〔上記と判断した根拠〕 目のかゆみや充血は様々な疾患で見られる症状であり、原因がアレルギー性結膜炎であるかは専門医でも鑑別が難しい場合がある。そのため、通年性アレルギー性結膜炎のように長期間にわたって点眼継続が必要な場合は、専門医による鑑別が必要である。またコンタクトレンズ装用者では、感染症との鑑別やコンタクトレンズ装用中止の判断も必要である。 3. その他
備考	

スイッチOTC医薬品の候補となる成分の要望状況について（令和6年度要望）（2024年7月1日～2024年9月30日）

No.	成分名	要望する効能・効果	要望のあった成分に対応する医療用医薬品の情報				備考
			販売名	会社名	効能・効果	用法・用量	
1	オセルタミビルリン酸塩	市販薬のキットでインフルエンザ陽性、周りにインフルエンザの患者がいて自分も熱発したとき（みなし陽性）、インフルエンザの予防	タミフルカプセル75、タミフルドライシロップ3%	中外製薬株式会社	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症及びその予防	○タミフルカプセル75 〈治療〉 通常、成人及び体重37.5kg以上の小児にはオセルタミビルとして1回75mgを1日2回、5日間経口投与する。 〈予防〉 成人 通常、オセルタミビルとして1回75mgを1日1回、7～10日間経口投与する。 体重37.5kg以上の小児 通常、オセルタミビルとして1回75mgを1日1回、10日間経口投与する。	
						○タミフルドライシロップ3% 〈治療〉 成人 通常、オセルタミビルとして1回75mgを1日2回、5日間、用時懸濁して経口投与する。 小児 通常、オセルタミビルとして以下の1回用量を1日2回、5日間、用時懸濁して経口投与する。ただし、1回最高用量はオセルタミビルとして75mgとする。 幼小児の場合：2mg/kg（ドライシロップ剤として66.7mg/kg） 新生児、乳児の場合：3mg/kg（ドライシロップ剤として100mg/kg） 〈予防〉 成人 通常、オセルタミビルとして1回75mgを1日1回、7～10日間、用時懸濁して経口投与する。 小児 通常、オセルタミビルとして以下の1回用量を1日1回、10日間、用時懸濁して経口投与する。ただし、1回最高用量はオセルタミビルとして75mgとする。 幼小児の場合：2mg/kg（ドライシロップ剤として66.7mg/kg）	
2	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	市販薬のキットでインフルエンザ陽性、周りにインフルエンザの患者がいて自分も熱発したとき（みなし陽性）、インフルエンザの予防	イナビル吸入粉末剤20mg	第一三共株式会社	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防	治療 成人及び小児（10歳以上）：ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与する。 小児（10歳未満）：ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを単回吸入投与する。 予防 成人及び小児（10歳以上）：ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与する。また、20mgを1日1回、2日間吸入投与することもできる。 小児（10歳未満）：ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを単回吸入投与する。	

No.	成分名	要望する効能・効果	要望のあった成分に対応する医療用医薬品の情報				備考
			販売名	会社名	効能・効果	用法・用量	
3	ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物	風邪のあとなかなか咳が収まらない(咳喘息)	シムビコートタービュヘイラ-30吸入、同60吸入	アストラゼネカ株式会社	気管支喘息<吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合> 慢性閉塞性肺疾患<慢性気管支炎・肺気腫>の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合>	<気管支喘息> 通常、成人には、維持療法として1回1吸入(ブデソニドとして160 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として4.5 μ g)を1日2回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、維持療法としての1日の最高量は1回4吸入1日2回(合計8吸入:ブデソニドとして1280 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として36 μ g)までとする。 維持療法として1回1吸入あるいは2吸入を1日2回投与している患者は、発作発現時に本剤の頓用吸入を追加で行うことができる。本剤を維持療法に加えて頓用吸入する場合は、発作発現時に1吸入する。数分経過しても発作が持続する場合には、さらに追加で1吸入する。必要に応じてこれを繰り返すが、1回の発作発現につき、最大6吸入までとする。 維持療法と頓用吸入を合計した本剤の1日の最高量は、通常8吸入までとするが、一時的に1日合計12吸入(ブデソニドとして1920 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として54 μ g)まで増量可能である。 <慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解> 通常、成人には、1回2吸入(ブデソニドとして320 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として9 μ g)を1日2回吸入投与する。	
4	トコフェロールニコチン酸エステル	高齢者のしびれ	ユベラNカプセル100mg、同ソフトカプセル200mg	エーザイ株式会社	○下記に伴う随伴症状 高血圧症 ○高脂質血症 ○下記に伴う末梢循環障害 閉塞性動脈硬化症	カプセル100mg:トコフェロールニコチン酸エステルとして、通常成人1日300～600mgを3回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 ソフトカプセル200mg:通常成人には、1日3カプセルを3回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 なお、トコフェロールニコチン酸エステルとしての用法及び用量は、通常成人1日300～600mgを3回に分けて経口投与する。	
5	ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽	高齢者のしびれ	ノイロトロピン錠4単位	日本臓器株式会社	带状疱疹後神経痛、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、変形性関節症	通常、成人には1日4錠を朝夕2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	
6	リマプロストアルファデスク	高齢者のしびれ	オパルモン錠5 μ g	小野薬品工業株式会社	閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善 後天性の腰部脊柱管狭窄症(SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者)に伴う自覚症状(下肢疼痛、下肢しびれ)および歩行能力の改善	<閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善> 通常成人に、リマプロストとして1日30 μ gを3回に分けて経口投与する。 <後天性の腰部脊柱管狭窄症(SLR試験正常で、両側性の間欠跛行を呈する患者)に伴う自覚症状(下肢疼痛、下肢しびれ)および歩行能力の改善> 通常成人に、リマプロストとして1日15 μ gを3回に分けて経口投与する。	

No.	成分名	要望する効能・効果	要望のあった成分に対応する医療用医薬品の情報				備考
			販売名	会社名	効能・効果	用法・用量	
7	フェブキソスタット	健康診断で尿酸高値を指摘された場合の尿酸値降下	フェブリク錠 10mg、同錠 20mg、同錠40mg	帝人ファーマ株式会社	痛風、高尿酸血症 がん化学療法に伴う高尿酸血症	＜痛風、高尿酸血症＞ 成人 通常、成人にはフェブキソスタットとして1日10mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回40mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回60mgとする。 小児 通常、小児には体重に応じてフェブキソスタットとして下記の投与量を1日1回経口投与する。 体重40kg未満：通常、1日5mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回20mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回30mgとする。 体重40kg以上：通常、1日10mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回40mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回60mgとする。 ＜がん化学療法に伴う高尿酸血症＞ 通常、成人にはフェブキソスタットとして60mgを1日1回経口投与する。	