

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⁾	<p>マクスルト（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。</p> <p>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。</p> <p>多くの患者さんは激的な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。</p> <p>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。</p> <p>マクス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「マクスルト RPD 錠 10mg（口腔内崩壊錠）」を開発した。</p>
治療学的・製剤学的特性 ¹⁾	<p>(1) 5-HT_{1B/1D} 受容体に対し選択性の高い受容体作動型片頭痛治療薬である。</p> <p>(2) 速やかに頭痛を改善する。</p> <p>(3) 優れた頭痛消失率を示す。</p> <p>(4) 日常生活を妨げる随伴症状を改善する。</p> <p>(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。</p> <p>(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%）、</p>	

		<p>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)</p> <p>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。</p>
<p>安全性に関する情報 (添付文書より)</p>		<p><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</p> <p><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</p>

		<p><副作用></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>重大な副作用</th> <th>高頻度（5%以上）の副作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー</td> <td>[承認時] 傾眠 7.7%</td> </tr> <tr> <td>2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状</td> <td>[使用成績調査時] 該当なし</td> </tr> <tr> <td>3) 頻脈（WPW 症候群における）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4) てんかん様発作</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5) 血管浮腫</td> <td></td> </tr> <tr> <td>6) 中毒性表皮壊死症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>7) 呼吸困難</td> <td></td> </tr> <tr> <td>8) 失神</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用	1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー	[承認時] 傾眠 7.7%	2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状	[使用成績調査時] 該当なし	3) 頻脈（WPW 症候群における）		4) てんかん様発作		5) 血管浮腫		6) 中毒性表皮壊死症		7) 呼吸困難		8) 失神	
重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用																				
1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー	[承認時] 傾眠 7.7%																				
2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状	[使用成績調査時] 該当なし																				
3) 頻脈（WPW 症候群における）																					
4) てんかん様発作																					
5) 血管浮腫																					
6) 中毒性表皮壊死症																					
7) 呼吸困難																					
8) 失神																					
	習慣性、依存性、耽溺性について	該当なし																			
	毒薬、劇薬等への該当性について	劇薬																			
推定使用者数等	<p>約 840 万人</p> <p><推定方法></p> <p>疫学調査（日本頭痛学会ホームページ）</p>																				
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	<p>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。</p>																				
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	<input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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を下線）	
	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: 注意一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、部分アルファ化デンプン、三酸化鉄、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症候群の典型的な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、ぼてり、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潤滑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

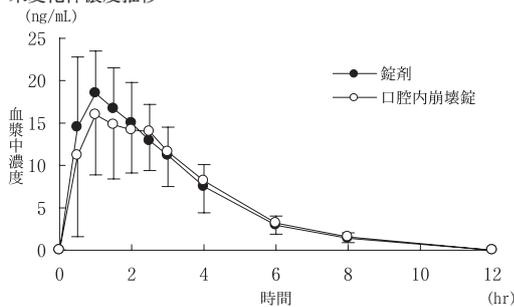
健康成人男子にリザトリプタン錠剤又は口腔内崩壊錠10mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体はそれぞれ投与後1.0及び1.3時間に最高血漿中濃度 (C_{max}) に到達し、1.6及び1.7時間の半減期で消失した。 N -脱メチル体の $AUC_{0-\infty}$ は、リザトリプタンの14%及び11%であった。

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)	$AUC_{0-\infty}$ (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)}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)}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)}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)}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)}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)}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)	$AUC_{0-\infty}$ (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)}、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($K_i=1400\text{nmol/L}$) (*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)}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)}した後の薬物動態を健康成人と比較した。経口投与後の未変化体の血漿中濃度は軽度の肝機能障害患者と健康成人とで差は認められなかった。中等度の肝機能障害患者では健康成人と比較して未変化体の血漿中濃度は約30%増加した。 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プタン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プタン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プタン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プタン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プタン5mg^注錠、10mg錠、スマトリプタン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

リザトリプタンは、頭蓋血管に存在する5-HT_{1B}受容体に作用し、片頭痛発作時に拡張すると考えられている脳外の頭蓋内動脈を選択的に収縮させる。また、三叉神経に存在する末梢及び中枢抑制性5-HT_{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。リザトリプタンは、これらの作用により片頭痛を改善すると考えられている^{5) -10)}。

18.2 5-HT_{1B/1D}受容体に対する選択的結合

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

リザトリプタンは、ヒトクローン5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体へのGTPγS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 ヒト抽出血管に対する作用

リザトリプタンは、ヒトの抽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、ヒト抽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

麻酔したラットに静脈内投与 (0.3~1000μg/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300μg/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 (30~1000μg/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 (1~1000μg/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見解

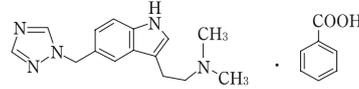
一般名: リザトリプタン安息香酸塩 (Rizatriptan Benzoate)

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

分子式: C₁₅H₁₉N₅ · C₇H₆O₂

分子量: 391.47

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

** 26.1 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 開発の経緯 <small>1)</small>	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。
		<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>

		<p>た。現在スマトリプタン製剤は世界 100 カ国以上で使用されており、剤形も点鼻液、坐剤が追加され、片頭痛治療薬としては剤形がもっとも豊富である。本邦では、1989 年より臨床試験が開始され、まず皮下注射剤が片頭痛・群発頭痛を適応症として 2000 年 1 月に承認され臨床使用されている。錠剤については 2001 年 6 月に片頭痛を適応症として承認され、片頭痛治療に新たな選択肢を提供することとなった。スマトリプタン錠は携帯が可能のため、注射剤のように片頭痛発作の発現のたびに医療機関を受診することなく服用できる利点を持ち、片頭痛患者の QOL (Quality of Life) を向上させる製剤である。</p> <p>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。</p>
	<p>治療学的・製剤学的特性¹⁾</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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 カ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〕 <p>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。</p> <p>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)。</p> <p>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。</p>

	<p>安全性に関する情報(添付文書より)</p>	<p><警告・禁忌> 警告内容：該当なし 禁忌内容： (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症（冠動脈攣縮）のある患者 (3) 脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者 (4) 末梢血管障害を有する患者 (5) コントロールされていない高血圧症の患者 (6) 重篤な肝機能障害を有する患者 (7) エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、あるいは他の 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬を投与中の患者 (8) モノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAO 阻害剤）を投与中、あるいは投与中止 2 週間以内の患者</p> <p><相互作用> 併用禁忌：エルゴタミン及びエルゴタミン誘導体含有製剤、5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬、MAO 阻害剤 併用注意：選択的セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、痙攣の閾値を低下させる薬剤</p> <p><副作用></p> <table border="1" data-bbox="603 1308 1315 1767"> <thead> <tr> <th data-bbox="603 1308 991 1413">重大な副作用</th> <th data-bbox="991 1308 1315 1413">高頻度（5%以上）の副作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="603 1413 991 1675">1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー</td> <td data-bbox="991 1413 1315 1675">[承認時] 身体各部の痛み（6.6%）、悪心・嘔吐（6.6%）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="603 1675 991 1767">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 data-bbox="991 1675 1315 1767">[使用成績調査時] 該当なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="603 1767 991 1767">3) てんかん様発作</td> <td data-bbox="991 1767 1315 1767"></td> </tr> </tbody> </table>	重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用	1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー	[承認時] 身体各部の痛み（6.6%）、悪心・嘔吐（6.6%）	2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状	[使用成績調査時] 該当なし	3) てんかん様発作	
重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用									
1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー	[承認時] 身体各部の痛み（6.6%）、悪心・嘔吐（6.6%）									
2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状	[使用成績調査時] 該当なし									
3) てんかん様発作										
	<p>習慣性、依存性、耽溺性について</p>	<p>該当なし</p>								
	<p>毒薬、劇薬等への該当性</p>	<p>劇薬</p>								

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

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

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

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

4. 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、検査を十分にを行い、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） [2.7参照]	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ため、MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止2週間以内の患者には本剤を投与しないこと。	MAO阻害剤により本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強される可能性が考えられる。

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]

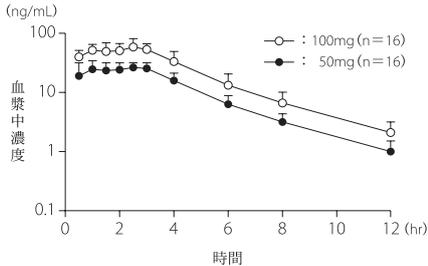


図1 健康成人における単回投与時の血漿中スマトリプタン濃度 (平均値±標準偏差)

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⁾。

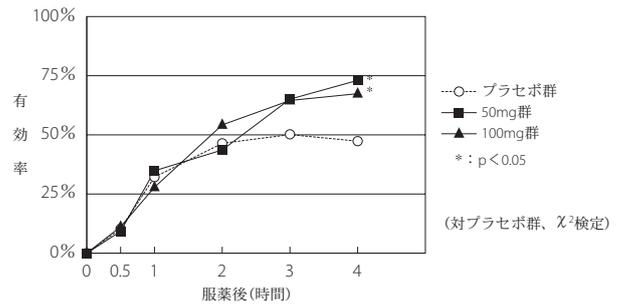


図1 国内用量反応試験の有効率の推移

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^(註)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。

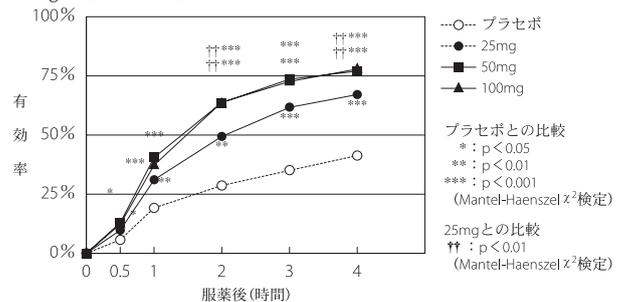


図2 海外用量反応試験の有効率の推移

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⁾。

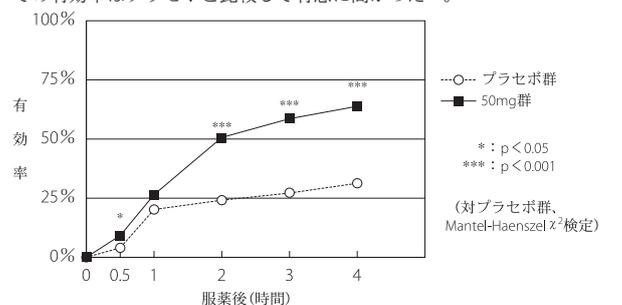


図3 海外比較検証試験の有効率の推移

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相プラセボ対照二重盲検比較試験¹²⁾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

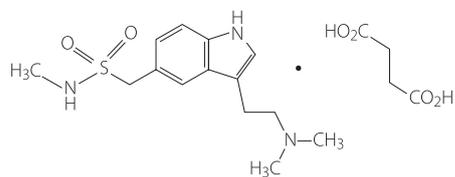
一般的名称：スマトリプタンコハク酸塩 (Sumatriptan Succinate)

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) Caekebeke 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⁾	<p>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。</p> <p>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_{1B/1D}（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。</p> <p>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。</p>
治療学的・製剤学的特性 ¹⁾	<p>(1) 経口トリプタン系片頭痛治療薬</p> <p>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。</p> <p>(2) すみやかな頭痛改善効果</p> <p>服用2時間後に頭痛改善効果がみられた。</p> <p>(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）</p> <p>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。</p> <p>(4) 頭痛の再発抑制効果</p> <p>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。</p> <p>(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）</p> <p>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。</p>	

		<p>(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)</p> <p>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)</p> <p>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。</p>				
<p>安全性に関する情報 (添付文書より)</p>		<p><警告・禁忌></p> <p>警告内容：該当なし</p> <p>禁忌内容：</p> <ol style="list-style-type: none"> (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 <p><相互作用></p> <p>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</p> <p>併用注意：添付文書を参照</p> <p><副作用></p> <table border="1" data-bbox="603 1771 1315 2024"> <thead> <tr> <th data-bbox="603 1771 991 1877">重大な副作用</th> <th data-bbox="991 1771 1315 1877">高頻度 (5%以上) の副作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="603 1877 991 2024">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 data-bbox="991 1877 1315 2024">該当なし</td> </tr> </tbody> </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					

		<p>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</p> <p>3) てんかん様発作</p> <p>4) 頻脈 (WPW 症候群における)</p>	
	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	<p>約 840 万人</p> <p>< 推定方法 ></p> <p>疫学調査 (日本頭痛学会ホームページ)</p>		
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	<p>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。</p>		
関連するガイドライン等	<p>① 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013²⁾</p>		
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	<input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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

貯法：室温保存
有効期間：3年劇薬、処方箋医薬品^注**レルパックス[®]錠20mg**
RELPA[®] Tablets

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21400AMZ00463
販売開始	2002年7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 厚さ 重量		
6.3mm 3.0mm 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、効果が不十分な場合には、追加投与をすることができるが、前回の投与から2時間以上あけること。

また、20mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から40mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。

7. 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 オルフ・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、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 (血管攣縮作用) 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。
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。

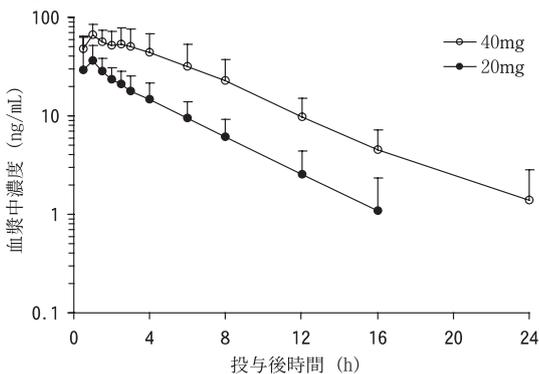
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にエレクトリプタン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プタン6mg³³⁾(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プタン80mg³³⁾(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例にエレトリプタン1回40mgを1日3回³³⁾(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例にエレトリプタン80mg³³⁾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。エレトリプ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例にエレトリプタン40mgを1日3回³³⁾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プタン20mg、40mg、80mg³³⁾及び120mg³³⁾(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例にエレトリプタン1回40mgを1日3回³³⁾、あるいは1回80mg³³⁾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-エレトリプタン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例にエレトリプタン80mg³³⁾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例にエレトリプタン80mg³³⁾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例にエレトリプタン80mg³³⁾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日目にエレトリプタン80mg³³⁾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プタンの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日目にエレトリプタン80mg³³⁾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プタンの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日目にエレトリプタン80mg³³⁾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プタンの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日目にエレトリプタン80mg³³⁾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プタンの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日目にエレトリプタン80mg³³⁾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プタンの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プタンの3用量(20mg、40mg及び80mg³³⁾)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、エレトリプタン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プタン3用量(20mg、40mg及び80mg³³⁾)の有効性及び安全性を、プラセボ及びスマトリプタン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、エレトリプタン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プタン2用量(40mg及び80mg³³⁾)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、エレトリプタン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40mg³³⁾)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プタン2用量(40mg及び80mg³³⁾)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、エレトリプタン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40mg³³⁾)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クトリプタン2用量（40mg及び80mg³¹⁾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、エレクトリプタン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クトリプタン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（エレクトリプタン40mg）³²⁾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クトリプタン3用量（20mg、40mg及び80mg³³⁾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、エレクトリプタン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クトリプタン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（エレクトリプタン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、エレクトリプタン40mg³³⁾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クトリプタン40mgから80mg³⁴⁾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クトリプタン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クトリプタン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（エレクトリプタン40mg）³⁵⁾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クトリプタン2用量（40mg及び80mg³⁶⁾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、エレクトリプタン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クトリプタン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（エレクトリプタン40mg）³⁷⁾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（%）			
		エレクトリプタン		プラセボ	エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン
		20mg	40mg		
国内	第Ⅱ相 ¹⁷⁾ (160-901)	64% ^{a)} (51/80)	67% ^{a)} (51/76)	51% (40/79)	
	第Ⅲ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

エレクトリプタンは、ヒトから摘出した中硬膜動脈を濃度依存的に収縮させた。この作用は、冠動脈に対する収縮作用と比較して約80倍選択的であった^{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12 μg/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

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

18.2 5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対する親和性

エレクトリプタンは、ヒト5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対して選択的な親和性を示し、いずれの受容体に対しても作動薬として作用した^{25,28)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

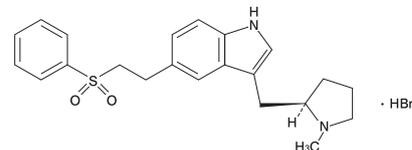
化学名：(+)-(R)-3-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-5-(2-phenylsulfonyl ethyl)-1H-indole monohydrobromide

分子式：C₂₂H₂₆N₂O₂S · HBr

分子量：463.43

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)	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
治療学的・製剤学的特性 1)	<ol style="list-style-type: none"> 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] <p>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。</p> <p>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。</p>	

	<p>安全性に関する情報(添付文書より)</p>	<p><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</p> <p><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</p> <p><副作用></p> <table border="1" data-bbox="603 1167 1315 1576"> <thead> <tr> <th data-bbox="603 1167 991 1272">重大な副作用</th> <th data-bbox="991 1167 1315 1272">高頻度（5%以上）の副作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="603 1272 991 1576"> 1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー 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> <td data-bbox="991 1272 1315 1576"> 該当なし </td> </tr> </tbody> </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) 狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状	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 2) 狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状	該当なし					
	<p>習慣性、依存性、耽溺性について</p>	<p>該当なし</p>				
	<p>毒薬、劇薬等への該当性について</p>	<p>劇薬</p>				
<p>推定使用者数等</p>	<p>約 840 万人</p>					

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

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

<海外添付文書>

- 1) 独国 Formigran 2.5mg Filmtabletten (GSK)

貯法：室温保存

有効期間：3年

ナラトリプタン塩酸塩錠

アマージ錠2.5mg



Amerge 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	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） リザトリプタン安息香酸塩（マクスルト） [2.7参照]	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。本剤投与後に他の5-HT _{1B/1D} 受容体作動型の片頭痛薬を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以内に投与しないこと。	併用により相互に作用を増強させる。

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			末梢性虚血炎
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AUC_{0-∞}は用量に対して線形性が認められた。t_{1/2}は約5時間であった。[13.2参照]

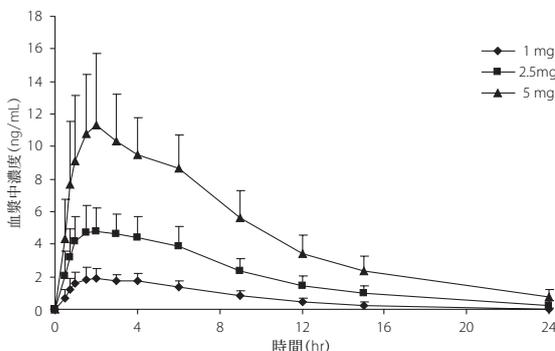


図1 健康成人男性における単回投与後の血漿中ナラトリプタン濃度（平均値±標準偏差、18例）

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^(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^(註)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^(註)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^(註)、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^(註)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^(註)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。

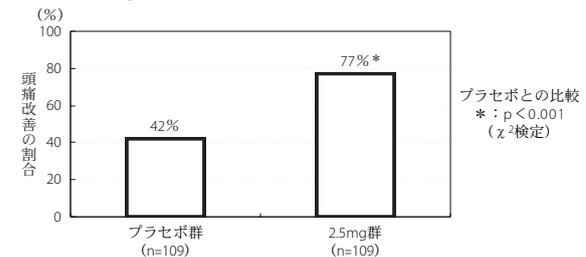


図1 服用4時間後の頭痛改善の割合

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^(註)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^(註)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^(註)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^(註)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、片頭痛の発現機序である、頭蓋血管の拡張、三叉神経の活性化及びそれにとまらぬ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

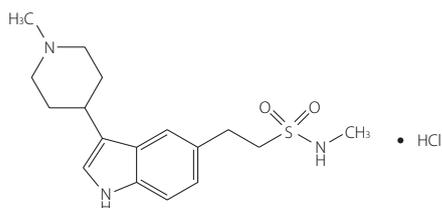
一般的名称：ナラトリプタン塩酸塩 (Naratriptan Hydrochloride)

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 開発の経緯 1)	承認年月日	1) ズーミッグ錠 2.5mg : 2001 年 6 月 20 日 2) ズーミッグ 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。
		<p>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。</p> <p>ズーミッグ（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。</p>

		<p>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。</p> <p>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。</p>
	<p>治療学的・製剤学的特性 1) 2)</p>	<p>1) ゾーミッグ錠 2.5mg</p> <p>(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)。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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</p>

		<p>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]。</p> <p>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。</p> <p>2) ゴーミッグ RM 錠 2.5mg</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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、ゴーミッグ錠 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。</p> <p>(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。</p> <p>(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</p>
--	--	--

		<p>な副作用は認められなかった。(承認時)</p> <p>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)</p> <p>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。</p>						
<p>安全性に関する情報 (添付文書より)</p>		<p><警告・禁忌></p> <p>警告内容：該当なし</p> <p>禁忌内容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p><相互作用></p> <p>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</p> <p>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</p> <p><副作用></p> <table border="1" data-bbox="603 1727 1315 2029"> <thead> <tr> <th data-bbox="603 1727 991 1832">重大な副作用</th> <th data-bbox="991 1727 1315 1832">高頻度 (5%以上) の副作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="603 1832 991 1973">1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー</td> <td data-bbox="991 1832 1315 1973"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="603 1973 991 2029">2) 不整脈、狭心症あるい</td> <td data-bbox="991 1973 1315 2029"></td> </tr> </tbody> </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	
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								

		<p>は心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状</p> <p>3) 頻脈 (WPW 症候群における)</p> <p>4) てんかん様発作</p>	
	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	<p>約 840 万人</p> <p><推定方法></p> <p>疫学調査 (日本頭痛学会ホームページ)</p>		
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	<p>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。</p>		
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	<input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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を下線）	
	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

承認番号	21300AMY00274
販売開始	2001年8月

*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)

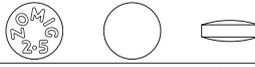
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症(冠動脈攣縮)のある患者[不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれることがある。]
- 2.3 脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者[脳血管障害や一過性脳虚血性発作があらわれることがある。]
- 2.4 末梢血管障害を有する患者[症状を悪化させる可能性が考えられる。]
- 2.5 コントロールされていない高血圧症の患者[一過性の血圧上昇を引き起こすことがある。]
- 2.6 エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、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

[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。	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(マクスルト)、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。
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

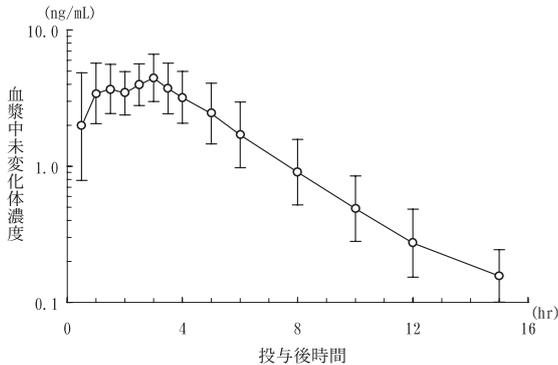
16.1.1 単回投与

(1)日本人における成績

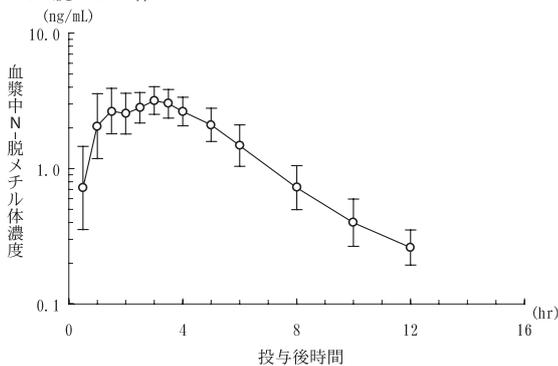
日本人健康成人30名(男女各15名)にゾルミトリプタン2.5mgを単回経口投与したときの未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す²⁾。

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 その他の薬劑

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⁽³¹⁾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10~1000 μ g/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10 μ g/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, 100 μ g/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)

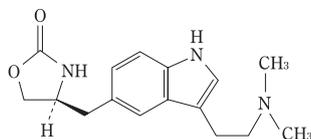
化学名:(S)-4-(13-[2-(Dimethylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl)methyl)-2-oxazolidinone

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、申請資料概要ト.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、申請資料概要ト.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

※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ため、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(マクスルト)、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 本剤はプ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 プ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、使用直前にプ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

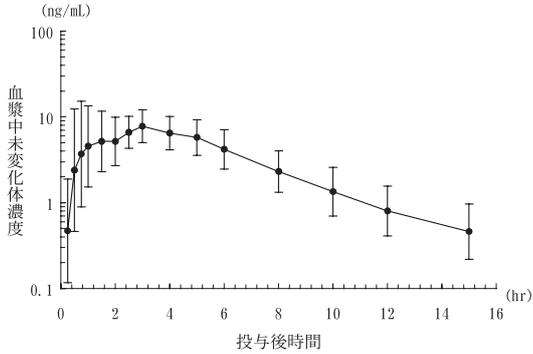
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

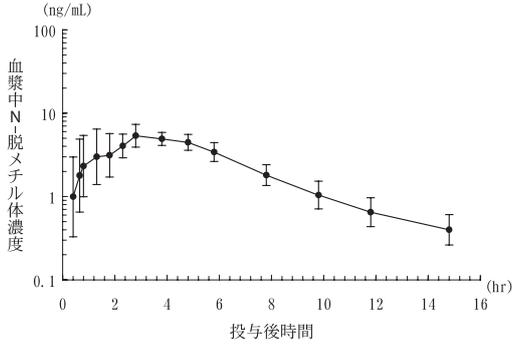
(1)RM錠

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。

・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=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

日本人健康成人男子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⁾。

16.1.3 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 モクロロベミド

少数(12例)の健康人において、ゾルミトリプタンとモクロロベミド(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⁾、リファンピソン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⁾とゾルミトリプタンを併用したとき、臨床で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、取扱いやすかったとした症例は約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)

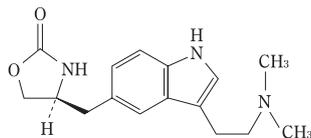
化学名：(S)-4-((3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-1*H*-indol-5-yl)methyl)-2-oxazolidinone

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プラスチック包装のまま保存すること。

*22. 包装

プラスチックシート：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