



[製品情報概要]

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症(冠動脈攣縮)のある患者
- (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

5-HT_{1B/1D}受容体作動型片頭痛治療剤

劇薬 処方せん医薬品(注意-医師等の処方せんにより使用すること) 薬価基準収載



イミグラン[®] 注3
キット皮下注3mg

IMIGRAN[®] Injection / Kit Subcutaneous Injection 3mg
スマトリプタンコハク酸塩注射液

グラクソ・スミスクライン 株式会社

開発の経緯	3	非臨床試験に関する事項	35
特徴	4	イミグランの作用機序	35
Drug Information	5	薬効薬理	37
禁忌	5	一般薬理(マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ)	43
組成・性状	5	毒性	43
有効成分に関する理化学的知見	5	製剤学的事項	45
効能・効果	6	製剤の安定性	45
用法・用量	6	関連情報/取り扱い上の注意/包装	46
使用上の注意	6	関連情報	46
相互作用	10	取り扱い上の注意	46
併用禁忌(併用しないこと)	10	包装	46
併用注意(併用に注意すること)	10	主要文献	47
臨床成績に関する事項	11	使用方法	48
[イミグラン注3]		イミグランキット皮下注3mgの使用法	48
片頭痛 二重盲検比較試験	11	I.各部の名称	48
群発頭痛 二重盲検比較試験	13	II.まず、新しいカートリッジパックを	
片頭痛 一般臨床試験-I	16	キャリーケースにセットする	49
片頭痛 一般臨床試験-II	19	III.注射の準備(カートリッジパックの取りつけ)	49
群発頭痛 一般臨床試験-I	21	IV.注射する	50
群発頭痛 一般臨床試験-II	23	V.新しいカートリッジパックに交換する	52
[イミグランキット皮下注3mg]		トラブルとその対処法	53
片頭痛・群発頭痛 第Ⅲ相使用経験試験	25	イミグラン適正使用にあたって	54
[安全性]		器質的疾患を疑う頭痛	54
副作用および臨床検査値異常	29	片頭痛の分類	55
薬物動態	32	片頭痛・群発頭痛の診断基準	56
吸収(健康成人における検討)	32		
代謝・排泄	34		
分布(ラット)	34		
その他の薬物速度論的パラメータ	34		

イミグラン(一般名:スマトリプタンコハク酸塩)は、英国グラクソ・スミスクライン社が開発した5-HT^{注1)}_{1B}受容体および5-HT_{1D}受容体に選択的な作動作用を有する画期的な片頭痛治療薬です。

片頭痛および群発頭痛の発症機序は十分に解明されていませんが、頭蓋内外の血管が過度に拡張することが主な要因であると考えられています。従来より、5-HTと片頭痛の関連が言われてきましたが、近年の研究においてその関連受容体は5-HT₁受容体、さらには5-HT_{1B}受容体および5-HT_{1D}受容体(以下、5-HT_{1B/1D}受容体とする)であることが解明されました。5-HT_{1B/1D}受容体は脳動脈に多く分布し、頭蓋内外の血管収縮作用に関与すると考えられています。また、三叉神経終末からの神経ペプチド(CGRP^{注2)}などの放出にもこの5-HT_{1B/1D}受容体の関与が示唆されています。

英国グラクソ・スミスクライン社では、1970年代よりセロトニンの基本骨格であるインドール核を有する化合物を中心に5-HT受容体に対して作動作用あるいは拮抗作用を有する化合物の合成、スクリーニングを行ってきました。そして1980年代に5-HT_{1B/1D}受容体に作動作用を有するスマトリプタンコハク酸塩が選択され、臨床試験が開始されました。1990年代初めに注射液、次いで錠剤が承認され、1990年代半ばに注射液ならびに錠剤の有効成分であるスマトリプタンコハク酸塩の遊離塩基を有効成分とした点鼻液が承認されました。現在、注射液(自己注射)は90ヵ国以上、錠剤は100ヵ国以上、点鼻液は50ヵ国以上で臨床使用されています。

我が国では1989年より臨床試験が開始され、2000年1月にはイミグラン注3(皮下専用注射)が片頭痛・群発頭痛に対して承認されました。また、2001年6月にイミグラン錠50、2003年4月にイミグラン点鼻液20が片頭痛に対して承認され、2007年10月にイミグランキット皮下注3mgが片頭痛・群発頭痛に対して承認されました。

注1) 5-HT : 5-Hydroxytryptamine セロトニン

注2) CGRP : Calcitonin gene-related peptide
カルシトニン遺伝子関連ペプチド

イミグラン注3、イミグランキット皮下注3mgの特徴

1. 5-HT_{1B/1D}受容体に作用選択性の高い片頭痛・群発頭痛治療薬です。(in vitro)
2. **イミグラン注3** 片頭痛の「消失効果」が、投与初期(15分)より示されました。(P.17)
イミグラン注3 群発頭痛の「消失効果」が、投与後5分から示されました。(P.21、23)
イミグランキット皮下注3mg 片頭痛・群発頭痛の「頭痛改善効果」が、投与後10分以内に示されました。(P.26)
3. 群発頭痛に対して有効性が示されている、唯一の薬剤です。
4. 悪心・嘔吐により経口投与が困難な発作や、速効性を求める場合に適した剤形です。

イミグランキット皮下注3mgのみの特徴

- 自己注射によって、頭痛発現後の速やかな治療が可能になります。
- スマトリプタンコハク酸塩注射液をシリンジ内に充填したキット製剤です。
 - ・ 用量調節が不要…シリンジ内には1回分の薬液が充填
 - ・ 持ち運びが便利…ペン型注入器とともに、キャリーケースに収納可能
 - ・ 使用満足度が極めて高い…国内臨床試験で患者・医師から優れた評価(P.28)

5. 副作用 (P.29~31)

イミグラン注3 臨床検査値異常を含む副作用の発現頻度は、承認時までの調査症例141例中21例(14.9%)、使用成績調査2,133例中150例(7.0%)です。

[承認時および再審査終了時]

主なものは、承認時までの調査(141例中)では、熱感5例(3.5%)、倦怠感3例(2.1%)、痛み2例(1.4%)、圧迫感2例(1.4%)、一過性の血圧上昇2例(1.4%)、めまい2例(1.4%)であり、使用成績調査(再審査終了時:2,133例中)では、悪心・嘔吐35例(1.6%)、痛み27例(1.3%)であった。

重大な副作用として、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状、不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状、てんかん様発作が報告されている。

イミグランキット皮下注3mg 臨床検査値異常を含む副作用の発現頻度は、66例中11例(16.7%)です。

[承認時]

主なものは、倦怠感3例(4.5%)、圧迫感3例(4.5%)、脱力感2例(3.0%)、悪心2例(3.0%)、眠気2例(3.0%)であった。

重大な副作用として、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状、不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状、てんかん様発作が報告されている。

両剤の「効能・効果」、「用法・用量」、「効能・効果および用法・用量に関連する使用上の注意」、「禁忌を含む使用上の注意」につきましてはP.5~9を、「副作用」の詳細につきましてはP.29~31をご参照ください。

今までに片頭痛との診断が確定していない患者や、片頭痛と診断されたことはあるものの、片頭痛に通常みられる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者では、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、必ず片頭痛または群発頭痛であることを確認してから投与してください。

Drug Information



	イミグラン注3	イミグランキット皮下注3mg
日本標準品分類番号	87216	87216
医薬品承認番号	21200AMZ00018	21900AMX01749000
医療機器承認番号	—	医薬品ベン型注入器 21900BZX00731000 針付プレフィル用シリンジ 21900BZX00819000
承認年月	2000年1月	2007年10月
薬価取載	2000年4月	2007年12月
販売開始	2000年4月	2008年2月
国際誕生	1991年4月	1991年4月
再審査結果	2009年12月	—

※ 禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。

禁忌

- 禁忌(次の患者には投与しないこと)
- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - (2) 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症(冠動脈攣縮)のある患者[不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれることがある]
 - (3) 脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者[脳血管障害や一過性脳虚血性発作があらわれることがある]
 - (4) 末梢血管障害を有する患者[症状を悪化させる可能性が考えられる]
 - (5) コントロールされていない高血圧症の患者[一過性の血圧上昇を引き起こすことがある]
 - (6) 重篤な肝機能障害を有する患者[本剤は主に肝臓で代謝されるので、重篤な肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある]
 - (7) エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、あるいは他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬を投与中の患者[「相互作用」の項参照]
 - (8) モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAO阻害剤)を投与中、あるいは投与中止2週間以内の患者[「相互作用」の項参照]

組成・性状

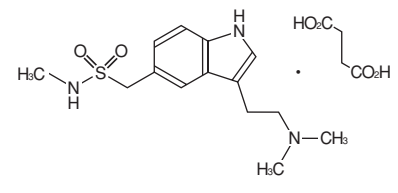
<イミグランキット皮下注3mg>本剤はスマトリプタンコハク酸塩注射液をシリンジに充填したキット製剤である。

容量	イミグラン注3：(1アンプル中) 1mL イミグランキット皮下注3mg：(1シリンジ中) 0.5mL
成分	スマトリプタンコハク酸塩含量(スマトリプタンとして) 4.2mg (3.0mg)
添加物	塩化ナトリウム
性状	無色～淡黄色澄明の液
pH	4.2～5.3
浸透圧比*	約1

*生理食塩液に対する比

有効成分に関する理化学的知見

一般名：スマトリプタンコハク酸塩(Sumatriptan Succinate)
 化学名：3-[2-(Dimethylamino) ethyl]-N-methylindole-5-methanesulfonamide monosuccinate
 分子式：C₁₄H₂₁N₃O₂S・C₄H₆O₄
 分子量：413.49
 性状：白色～帯黄白色の粉末である。水、ジメチルスルホキシド又はホルムアミドに溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
 融点：約166℃
 分配係数(logP)：-0.86(pH7.41、1-オクタノール/水系)
 1.04(pH10.7、1-オクタノール/水系)



効能・効果

片頭痛、群発頭痛

- 効能・効果に関連する使用上の注意
- (1) 本剤は国際頭痛学会による片頭痛、群発頭痛診断基準(P.56参照)により「前兆のない片頭痛」、「前兆のある片頭痛」あるいは群発頭痛と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。特に次のような患者は、くも膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるので、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。
 - 1) 今までに片頭痛又は群発頭痛と診断が確定したことがない患者
 - 2) 片頭痛又は群発頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛又は群発頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者
 - (2) 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと。

用法・用量

片頭痛及び群発頭痛発作の頭痛発現時に、通常、成人にはスマトリプタンとして1回3mgを皮下投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
 ただし、1回3mg、1日6mgを超えないこと。

- 片頭痛**
 1回の頭痛発作において、初回投与で頭痛が軽減した場合には、24時間以内に起こった次の発作に対して追加投与することができるが、2回の投与の間には少なくとも1時間の間隔をおくこと。
- 群発頭痛**
 1日2回の発作に投与することができるが、2回の投与の間には少なくとも1時間の間隔をおくこと。

- 用法・用量に関連する使用上の注意
- (1) 本剤は頭痛発現時にのみ使用し、予防的には使用しないこと。
 - (2) 本剤投与により全く効果が認められない場合は、その発作に対して追加投与をしないこと。このような場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認すること。
 - (3) 本剤は皮下注射のみに使用し、静脈内投与はしないこと。[静脈内投与により血管攣縮をおこす可能性がある]
 - (4) 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。
 - 1) 注射液投与後に錠剤あるいは点鼻液を追加投与する場合には1時間以上
 - 2) 錠剤投与後に注射液を追加投与する場合には2時間以上
 - 3) 点鼻液投与後に注射液を追加投与する場合には2時間以上

使用上の注意

- ### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
- (1) 虚血性心疾患の可能性のある患者(例えば、虚血性心疾患を疑わせる重篤な不整脈のある患者、閉経後の女性、40歳以上の男性、冠動脈疾患の危険因子を有する患者)[不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれるおそれがある]
 - (2) てんかん様発作の既往歴のある患者あるいはてんかん様発作発現を来す危険因子のある患者(脳炎等の脳疾患のある患者、痙攣の閾値を低下させる薬剤を使用している患者等)[てんかん様発作が発現したとの報告がある(「相互作用」の項参照)]
 - (3) 肝機能障害のある患者[本剤は主に肝臓で代謝されるので、重篤な肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある]

- (4)腎機能障害のある患者[本剤は腎臓を介して排泄されるので、重篤な腎機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある]
 (5)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
 (6)スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者[本剤はスルホンアミド基を有するため、交叉過敏症(皮膚の過敏症からアナフィラキシーまで)があらわれる可能性がある]
 (7)コントロールされている高血圧症患者[一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇が少数の患者でみられたとの報告がある]
 (8)脳血管障害の可能性のある患者[脳血管障害があらわれるおそれがある]

2. 重要な基本的注意

<イミグランキット皮下注3mg>

- (1)本剤の自己投与の適用にあたっては、患者自らが適切に使用可能と医師が判断した患者に対してのみ交付すること。
 (2)患者に本剤を交付する際には、使用方法等の患者教育を十分に行い、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明すること。また自己注射後何らかの異常があればすぐに医師の指示を仰ぐよう患者を指導すること。

<イミグラン注3、イミグランキット皮下注3mg>

- (3)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。
 (4)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。
 (5)片頭痛あるいは本剤投与により眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事させないように十分注意すること。

※ 3. 相互作用

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

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・ イソプロピルアンチピリン(クリアミン) エルゴタミン誘導体含有製剤 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 (ジヒデルゴット) エルゴメリンマレイン酸塩 (エルゴメリンF) メチルエルゴメリンマレイン酸塩 (メテルギン)	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 本剤投与後にエルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以上の間隔をあけて投与すること。	5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬との薬理的相加作用により、相互に作用(血管収縮作用)を増強させる。
5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 ゾルミトリプタン(ゾーミッグ) 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 (マクサルト) ナラトリプタン塩酸塩(アマージ)	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 本剤投与後に他の5-HT _{1B/1D} 受容体作動型の片頭痛薬を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以内に投与しないこと。	併用により相互に作用を増強させる。
MAO阻害剤	本剤の消失半減期(t _{1/2})が延長し、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増加するおそれがあるため、MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止2週間以内の患者には本剤を投与しないこと。	MAO阻害剤により本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強される可能性が考えられる。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 フルボキサミンマレイン酸塩 パロキセチン塩酸塩水和物 塩酸セルトラリン セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 ミルナシブラン塩酸塩 デ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	てんかん様発作がおこることがある(「慎重投与」の項参照)。	痙攣の閾値を低下させる可能性がある。

※ 4. 副作用

<イミグラン注3>

イミグラン注3の承認時までの調査症例141例中、21例(14.9%)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、熱感5例(3.5%)、倦怠感3例(2.1%)、痛み2例(1.4%)、圧迫感2例(1.4%)、一過性の血圧上昇2例(1.4%)、めまい2例(1.4%)であった(イミグラン注3承認時)。

イミグラン注3の使用成績調査2,133例中、150例(7.0%)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・嘔吐35例(1.6%)、痛み27例(1.3%)であった(イミグラン注3再審査終了時)。

<イミグランキット皮下注3mg>

イミグランキット皮下注3mgの承認時までの調査症例66例中、11例(16.7%)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、倦怠感3例(4.5%)、圧迫感3例(4.5%)、脱力感2例(3.0%)、悪心2例(3.0%)、眠気2例(3.0%)であった(イミグランキット皮下注3mg承認時)。

(1)重大な副作用

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

(2)その他の副作用

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

発現頻度はイミグランキット皮下注3mg及びイミグラン注3の承認時までの臨床試験並びにイミグラン注3の使用成績調査の結果をあわせて算出した。
 注1)自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。
 注2)このような場合には投与を中止すること。

注3)これらの症状は通常一過性であるが、ときに激しい場合があり、胸部、咽喉頭部を含む身体各部でおこる可能性がある(「重要な基本的注意」の項参照)。また、痛みは頭痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、頸部痛等を含む。

5. 高齢者への投与

本剤は主として肝臓で代謝され、腎臓で排泄されるが、高齢者では肝機能あるいは腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので慎重に投与すること（「慎重投与」の項参照）。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与後12時間は授乳を避けさせること〔皮下投与後にヒト母乳中へ移行することが認められている^{a)}〕。

a) Wojnar-Horton, R. E., et al.: Br J Clin Pharmacol, 41, 217-221 (1996)

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

本剤の消失半減期は約2時間であり、過量投与時には、少なくとも10時間、あるいは症状・徴候が持続する限り患者をモニターすること。本剤に特異的な解毒薬はないので、重症中毒の場合、気道の確保・維持、適度の酸素負荷・換気、循環器系のモニタリング、対症療法を含む集中治療が望ましい。なお、血液透析・腹膜透析の効果は不明である。

9. 適用上の注意

<イミグラン注3>

アンプルカット時：本剤は「ワンポイントカットアンプル」を使用しているため、カット部をエタノール綿等で清拭した後、ヤスリを用いず、アンプル枝部のマークの反対方向に折り取ること。

<イミグランキット皮下注3mg>

- (1) 患者には本剤に添付の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- (2) 必ず専用のペン型注入器（イミグランキット皮下注3mg用注入器）を用いること。
- (3) カートリッジパック上部の封緘シールがはがれている場合、そのシリンジは使用しないこと。
- (4) 本剤は滅菌済みであるため、カートリッジパックから取り出した後は、速やかに使用すること。
- (5) 使用済みの本剤を誤って再使用することのないよう注意すること。

イミグラン注3： ※2010年11月改訂（第9版）

イミグランキット皮下注3mg： § 2010年11月改訂（第3版）

相互作用

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

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・ インプロピルアンチピリン（クリアミン） エルゴタミン誘導体含有製剤 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 （ジヒデルゴット） エルゴメトリンマレイン酸塩 （エルゴメトリンF） メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 （メテルギン）	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 本剤投与後にエルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以上の間隔をあけて投与すること。	5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬との薬理的相加作用により、相互に作用（血管収縮作用）を増強させる。
5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 ゾルミトリプタン（ゾーミッグ） エレクトリプタン臭化水素酸塩 （レルパックス） リザトリプタン安息香酸塩 （マクサルト） ナラトリプタン塩酸塩（アマージ）	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 本剤投与後に他の5-HT _{1B/1D} 受容体作動型の片頭痛薬を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以内に投与しないこと。	併用により相互に作用を増強させる。
MAO阻害剤	本剤の消失半減期（t _{1/2} ）が延長し、血中濃度-時間曲線下面積（AUC）が増加するおそれがあるため、MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止2週間以内の患者には本剤を投与しないこと。	MAO阻害剤により本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強される可能性が考えられる。

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 塩酸セルトラリン セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 ミルナシブラン塩酸塩 デ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	てんかん様発作がおこることがある（「慎重投与」の項参照）。	痙攣の閾値を低下させる可能性がある。

開発の経緯

特徴

Drug Info.

相互作用

臨床成績

安全性

薬物動態

非臨床試験

製剤学的事項

関連情報

主要文献

使用方法

適正使用

分類

診断基準

臨床成績に関する事項 イミグラン注3

「効能・効果」、「用法・用量」、「効能・効果および用法・用量に関連する使用上の注意」、「禁忌を含む使用上の注意」につきましてはP.5～9、「副作用」につきましてはP.29～31をご参照ください。

片頭痛 二重盲検比較試験⁸⁾：国内臨床試験

【対象】

国際頭痛学会の診断基準¹⁾に基づく片頭痛(前兆を伴わない片頭痛および前兆を伴う片頭痛)患者

【評価対象例数】

46例(イミグラン注3群：25例、プラセボ注射液群：21例)

【試験方法】

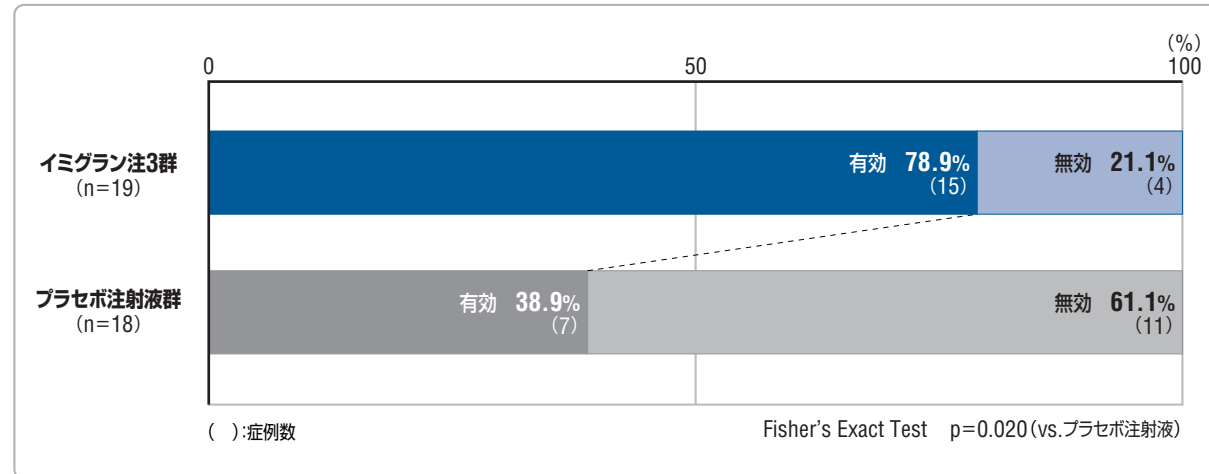
1回の片頭痛発作に対し、イミグラン注3またはプラセボ注射液を1回皮下投与する。投与後60分の時点で効果不十分の場合は追加薬(イミグラン注3群にはプラセボ注射液、プラセボ注射液群にはイミグラン注3)を使用してよい。右記の評価方法および評価基準にしたがって検討した。

【評価方法および評価基準】

評価方法および評価基準	
有効性	薬剤投与後60分までの頭痛の程度の推移から以下の2段階、3項目で評価 1.有効：仕事や日常生活に支障のある程度(中等度以上)の頭痛が投与後60分までに仕事や日常生活に支障のない程度(軽度もしくは消失)の頭痛になった場合 2.無効：上記以外 3.判定不能
安全性	薬剤投与後60分(追加薬投与前)までに発現した有害事象の種類、程度に基づき概括安全度を以下の4段階、5項目で評価 1.安全性に問題なし 2.安全性にほとんど問題なし 3.安全性にやや問題あり 4.安全性に問題あり 5.判定不能

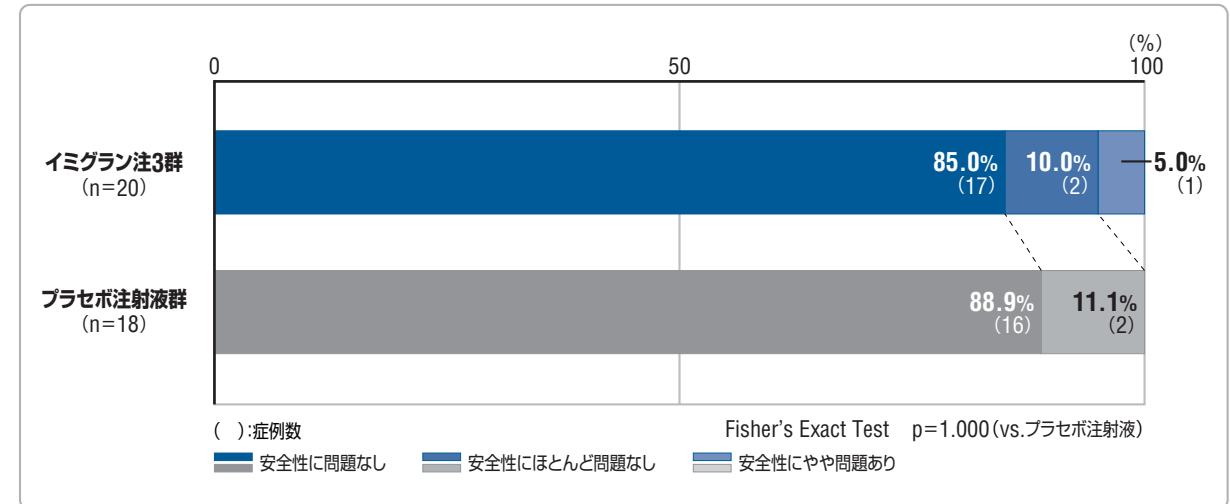
① 頭痛改善度(投与後60分)

イミグラン注3群の有効率(頭痛改善度において「有効」と判定された割合)は78.9%(15/19例)であり、プラセボ注射液群38.9%(7/18例)より有意に高い有効率を示した。



② 概括安全度

概括安全度は、「安全性に問題なし」と判定された症例の割合は、イミグラン注3群で85.0%(17/20例)、プラセボ注射液群では88.9%(16/18例)であり、両群間に有意差は認められなかった。



③ 安全性

a) 有害事象

投与後60分までに発現した有害事象は、イミグラン注3群で25例中3例(12.0%)4件認められ、プラセボ注射液群では認められなかった。副作用は、イミグラン注3群で3例に熱感2件、筋痙直1件、咽頭灼熱感1件が認められた。

投与60分後の検査で、血圧上昇がイミグラン注3群で1例認められた[試験開始時：118/72(収縮期、拡張期)→投与60分後検査：174/110]。本剤との関連性は否定されなかった。

b) 臨床検査値異常

投与60分後の検査において発現した臨床検査値異常は、イミグラン注3群で4例6件、プラセボ注射液群で3例5件認められた。治験薬との関連性が否定されなかった臨床検査値異常は、イミグラン注3群で白血球数増多、総蛋白減少がそれぞれ1件であり、プラセボ注射液群では白血球数増多、GOT上昇、GPT上昇、γ-GTP上昇がそれぞれ1件であった。

群発頭痛 二重盲検比較試験⁹⁾：国内臨床試験

【対象】

国際頭痛学会の診断基準¹⁾に基づく群発頭痛患者

【評価対象例数】

単回投与34例(イミグラン注3群:17例、プラセボ注射液群:17例)
 反復投与18例(イミグラン注3群:18例)

【試験方法】

<単回投与>

1回の群発頭痛発作に対し、イミグラン注3またはプラセボ注射液を1回皮下投与する。投与後30分の時点で効果不十分の場合は追加薬(イミグラン注3群にはプラセボ注射液、プラセボ注射液群にはイミグラン注3)を使用してよい。その後、右記の評価方法および評価基準にしたがって検討した。

<反復投与*>

単回投与により有効性、安全性および患者の希望が確認された症例に対し、同一群発期間内の2回目以降の中等度以上の群発頭痛発作に対し、イミグラン注3を皮下注射し、右記の評価方法および評価基準にしたがって検討した。

ただし、1回の群発頭痛発作に対する薬剤投与は1回のみとし、各投与間隔は1時間以上空け、24時間以内に2回を超えて投与しないこととした。

*:反復投与はオープン試験にて実施

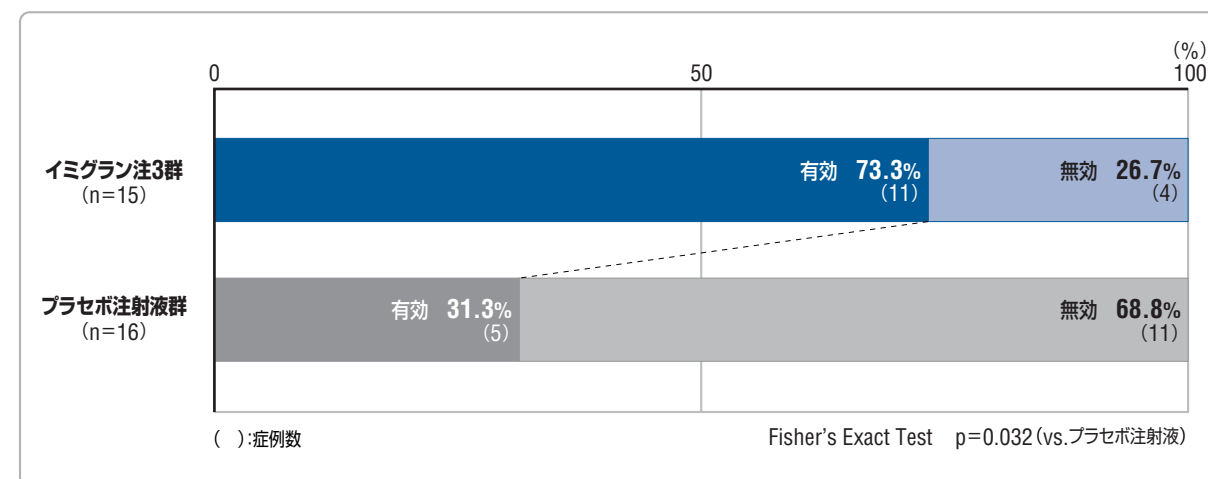
【評価方法および評価基準】

評価方法および評価基準	
有効性	<p><単回投与> 薬剤投与後30分までの頭痛の程度の推移から、以下の2段階、3項目で頭痛改善度を評価</p> <p><反復投与> 各投与ごとに薬剤投与後30分までの頭痛の程度の推移から以下の2段階、3項目で頭痛改善度を評価</p> <p>1.有効:日常生活に支障のある程度(中等度以上)の頭痛が、投与後30分までに日常生活に支障のない程度(軽度もしくは消失)の頭痛になった場合。</p> <p>2.無効:上記以外</p> <p>3.判定不能</p>
安全性	<p><単回投与> 薬剤投与後30分までに発現した有害事象の種類、程度に基づき概括安全度を以下の4段階、5項目で評価</p> <p><反復投与> 単回投与の薬剤投与時から反復投与終了までに発現した有害事象の種類、程度に基づき概括安全度を以下の4段階、5項目で評価</p> <p>1.安全性に問題なし</p> <p>2.安全性にほとんど問題なし</p> <p>3.安全性にやや問題あり</p> <p>4.安全性に問題あり</p> <p>5.判定不能</p>

① 頭痛改善度(投与後30分)

<単回投与>

イミグラン注3群の有効率は73.3%(11/15例)であり、プラセボ注射液群の31.3%(5/16例)より有意に高い有効率(頭痛改善度において有効と判定された割合)を示した。



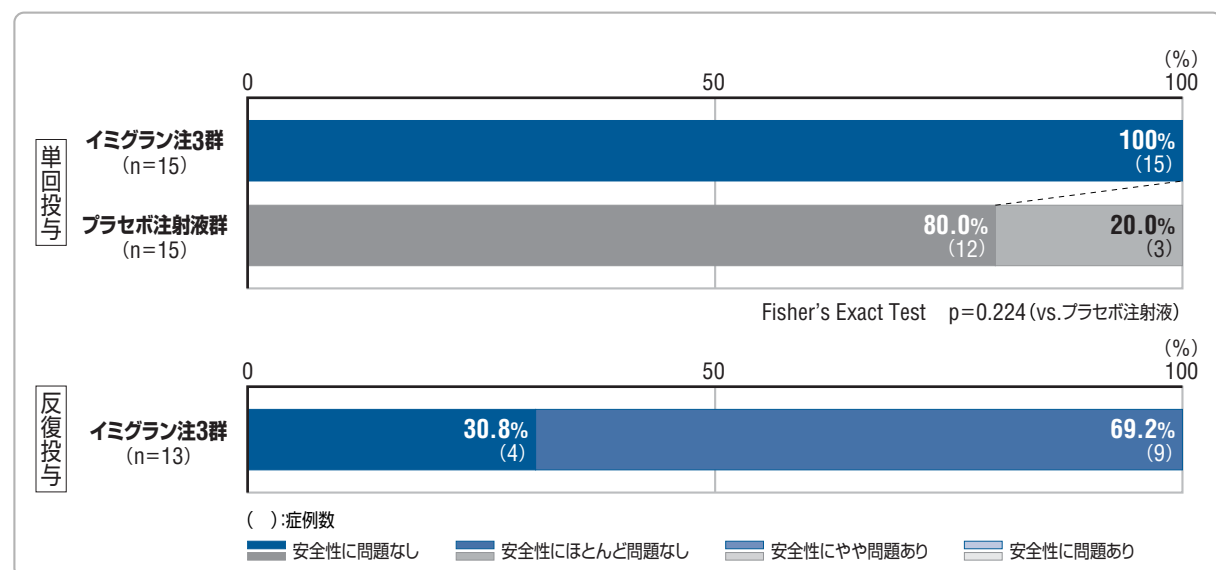
<反復投与>

18例に対し最高16回までの反復投与を行った結果、全投与回数におけるイミグラン注3群の有効率は75.3%(61/81回)であり、単回投与でのイミグラン注3群の有効率(73.3%)と同様の高い有効率を示した。

反復投与における頭痛改善度			
反復投与回数	「有効」例数/投与例数	反復投与回数	「有効」例数/投与例数
1回目	17/18	9回目	3/4
2回目	8/11	10回目	1/3
3回目	9/9	11回目	2/3
4回目	4/8	12回目	1/1
5回目	4/6	13回目	1/1
6回目	4/5	14回目	1/1
7回目	2/5	15回目	1/1
8回目	2/4	16回目	1/1

② 概括安全度

単回投与における概括安全度では、「安全性に問題なし」と判定された症例の割合は、イミグラン注3群で100% (15/15例)、プラセボ注射液群では80.0% (12/15例)であり、両群間に有意差は認められなかった。また反復投与における概括安全度評価対象例(13例)のうち、「安全性に問題なし」と判定された症例は4例 (30.8%)で、その他の9例(69.2%)は「安全性にほとんど問題なし」と判定された。



③ 安全性

a) 有害事象

<単回投与>

投与後30分までに発現した有害事象は、プラセボ注射液群で17例中3例(17.6%)4件認められ、イミグラン注3群では認められなかった。

プラセボ注射液群に認められた副作用は、胸部圧迫感、熱感、あくび、めまいがそれぞれ1件であった。

<反復投与>

反復投与期間中に発現した有害事象は、18例中7例(38.9%)16件[のべ投与回数81回に対し16件(19.8%)]であった。有害事象は頭部緊迫感7件、胸部圧迫感3件、胸苦しさ2件、悪寒1件、胸内熱感1件、熱感1件、嘔気1件であった。そのうち、頭部緊迫感1件については本剤との因果関係が否定された。

b) 臨床検査値異常

<単回投与>

単回投与期間中に臨床検査値異常が発現した症例はなかった。

<反復投与>

反復投与終了時の検査において発現した臨床検査値異常は3例3件(GPT上昇、総コレステロール上昇、尿潜血陽性がそれぞれ1件)であった。

片頭痛 一般臨床試験 - I⁴⁾ : 国内臨床試験 ペインクリニック(麻酔科)における片頭痛を対象とした イミグラン注3の単回皮下投与試験

【対象】

国際頭痛学会の診断基準¹⁾に基づく片頭痛(前兆を伴わない片頭痛および前兆を伴う片頭痛)患者

【評価対象例数】

総症例13例(改善度・有用度対象:12例、安全度対象:13例)

【試験方法】

1回の片頭痛発作に対し、頭痛発現後にイミグラン注3を1回皮下投与する。

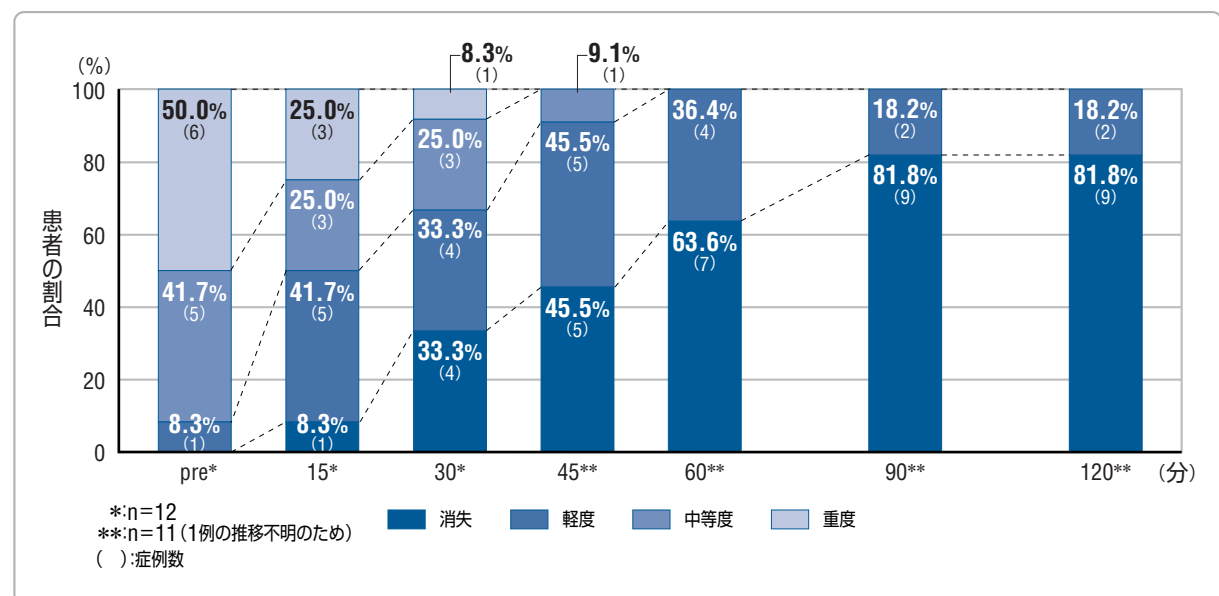
【評価方法および評価基準】

一般臨床試験共通(ただし群発頭痛の症状観察は「投与後60分」までとした)

評価方法および評価基準	
頭痛改善度	投与後120分までの頭痛の程度の推移から、以下の5段階で評価 1. 著明改善、2. 中等度改善、3. 軽度改善、4. 不変、5. 悪化
発作全般改善度	頭痛改善度と、随伴症状の推移を総合し、以下の5段階で評価 1. 著明改善、2. 中等度改善、3. 軽度改善、4. 不変、5. 悪化
概括安全度	副作用の種類、程度により、以下の3段階で評価 1. 安全性に問題なし、2. 安全性に多少問題あり、3. 安全性に問題あり
有用度	発作全般改善度と概括安全度を総合し、以下の5段階で評価 1. 極めて有用、2. 有用、3. やや有用、4. 有用性なし、5. 治療上好ましくない
消失率	各観察期において頭痛の消失が認められた患者の割合

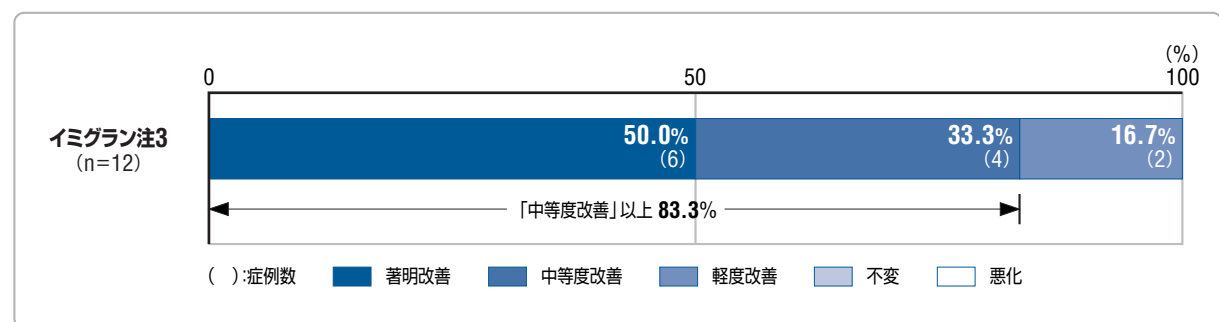
1 頭痛の程度の経時的変化

頭痛の消失率は、イミグラン注3投与後30分で33.3%、60分で63.6%、120分で81.8%であった。



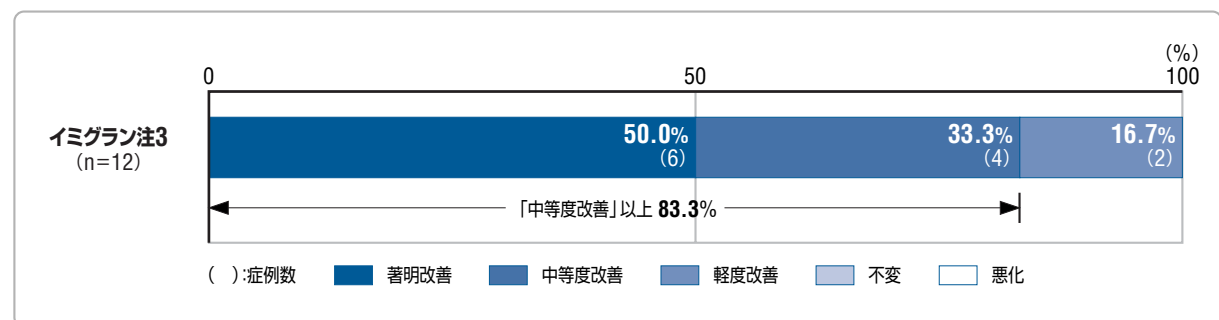
2 頭痛改善度

「中等度改善」以上は、83.3% (10/12例) であった。



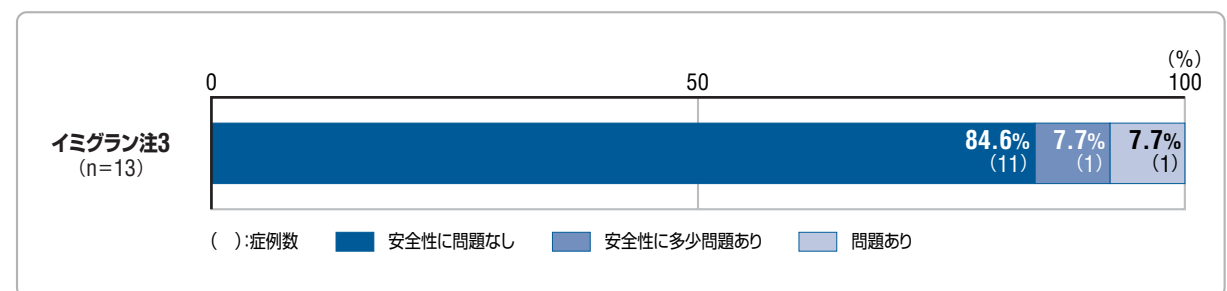
3 発作全般改善度

「中等度改善」以上は、83.3% (10/12例) であった。



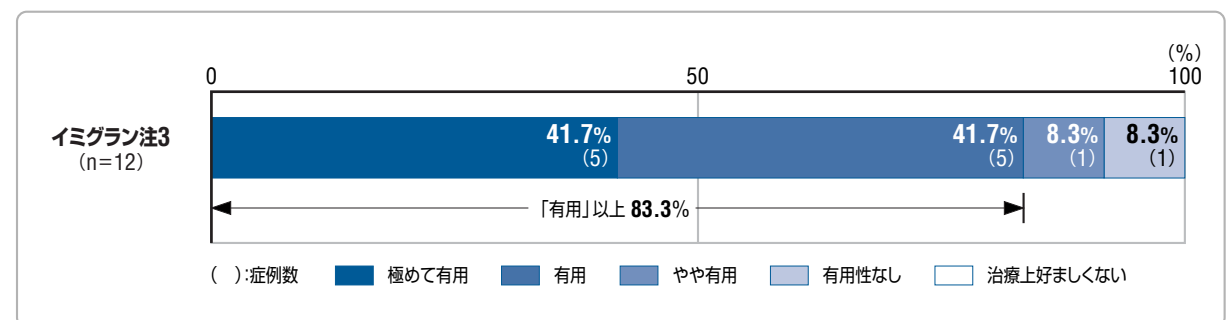
4 概括安全度

「安全性に問題なし」と判定された症例は、13例中11例 (84.6%) であった。「安全性に多少問題あり」と判定された1例は、中等度の息苦しさ、頭部圧迫感、軽度の血圧上昇および徐脈が認められ、「安全性に問題あり」と判定された1例は、重度の顔面のしめつけ、中等度の口腔内刺痛感および頻脈が認められた。



5 有用度

「有用」以上と判定された症例は、83.3% (10/12例) であった。



6 副作用

13例中3例 (23.1%) にめまい、息苦しさ、頭部圧迫感、血圧上昇、徐脈、顔面のしめつけ、口腔内刺痛感、頻脈が各1件認められた。また、臨床検査値に本剤との関連性が示唆された異常変動は認められなかった。

片頭痛 一般臨床試験-II⁵⁾：国内臨床試験 神経内科領域における片頭痛を対象とした イミグラン注3の単回皮下投与試験

【対象】
国際頭痛学会の診断基準¹⁾に基づく片頭痛(前兆を伴わない片頭痛および前兆を伴う片頭痛)患者

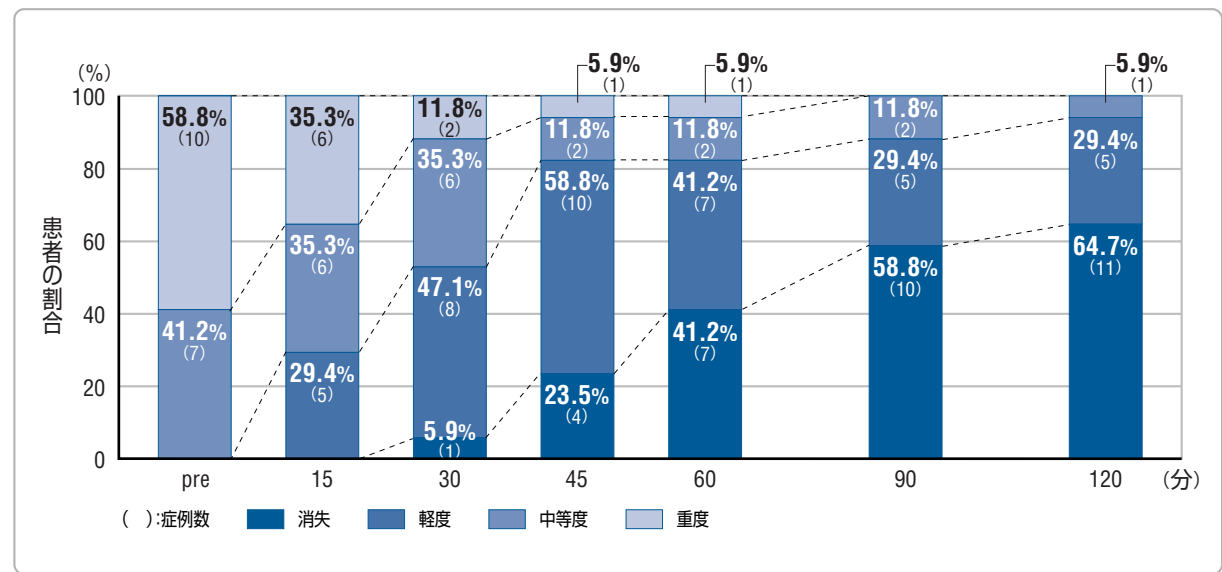
【試験方法】
1回の片頭痛発作に対し、頭痛発現後にイミグラン注3を1回皮下投与する。

【評価対象例数】
総症例17例(改善度・有用度・安全度対象：17例)

【評価方法および評価基準】
前記「一般臨床試験共通」(P.16)と同一

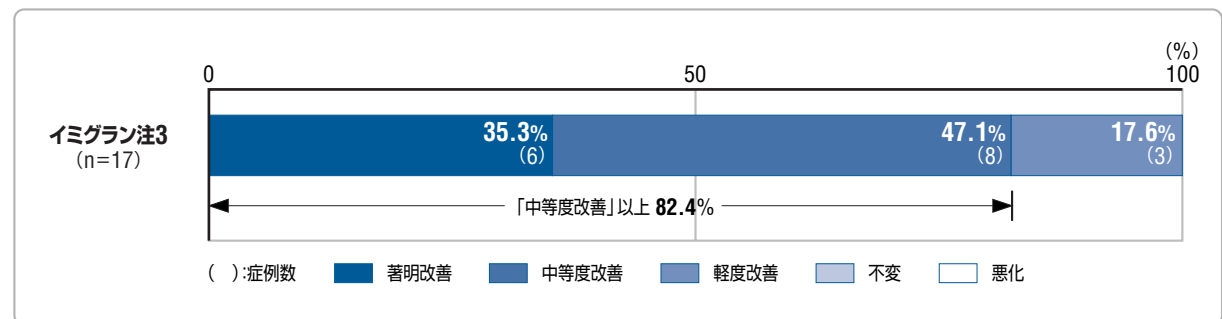
1 頭痛の程度の経時的変化

頭痛の消失率は、イミグラン注3投与後30分で5.9%、60分で41.2%、120分で64.7%であった。



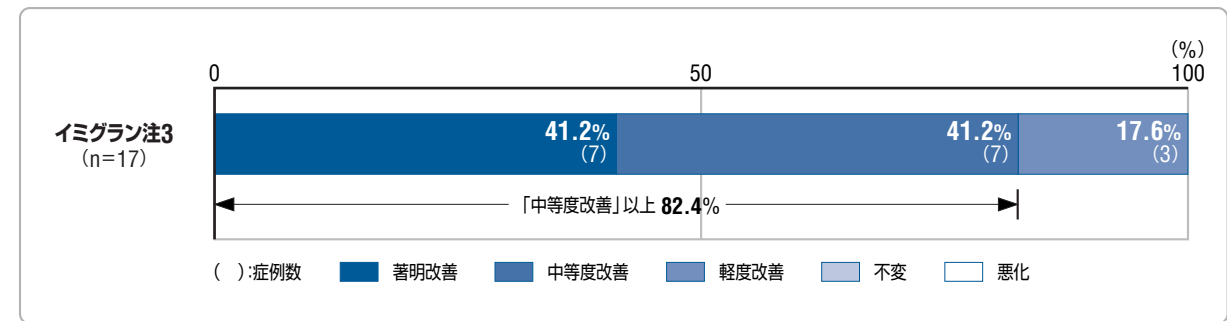
2 頭痛改善度

「中等度改善」以上は、82.4% (14/17例) であった。



3 発作全般改善度

「中等度改善」以上は、82.4% (14/17例) であった。

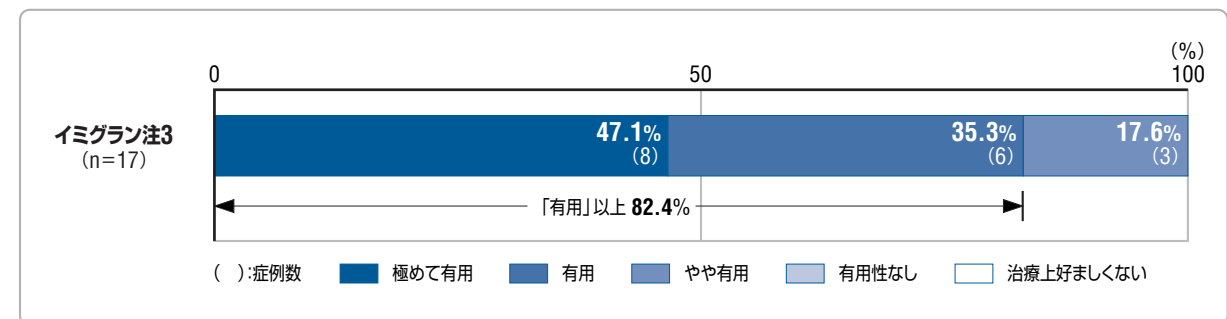


4 概括安全度

軽度の嘔気が1例にみられたが、概括安全度は全例が「安全性に問題なし」と判定された。

5 有用度

「有用」以上は、82.4% (14/17例) であった。



6 副作用

17例中1例(5.9%)に軽度の嘔気(イミグラン注3投与との関連の可能性あり)が認められた。本症状は、イミグラン注3投与後15分に発現し、未処置で発現後45分で消失した。また、臨床検査値に本剤との関連性が示唆された異常変動は認められなかった。

開発の経緯
特徴
Drug Info.
相互作用
臨床成績
安全性
薬物動態
非臨床試験
製剤学的事項
関連情報
主要文献
使用方法
適正使用
分類
診断基準

群発頭痛 一般臨床試験 - I⁶⁾ : 国内臨床試験 ペインクリニック(麻酔科)領域における群発頭痛を対象とした イミグラン注3の単回皮下投与試験

【対象】

国際頭痛学会の診断基準¹⁾に基づく群発頭痛患者

【評価対象例数】

総症例17例(改善度・有用度対象:17例、安全度対象:18例(重複投与した1例を含む))

【試験方法】

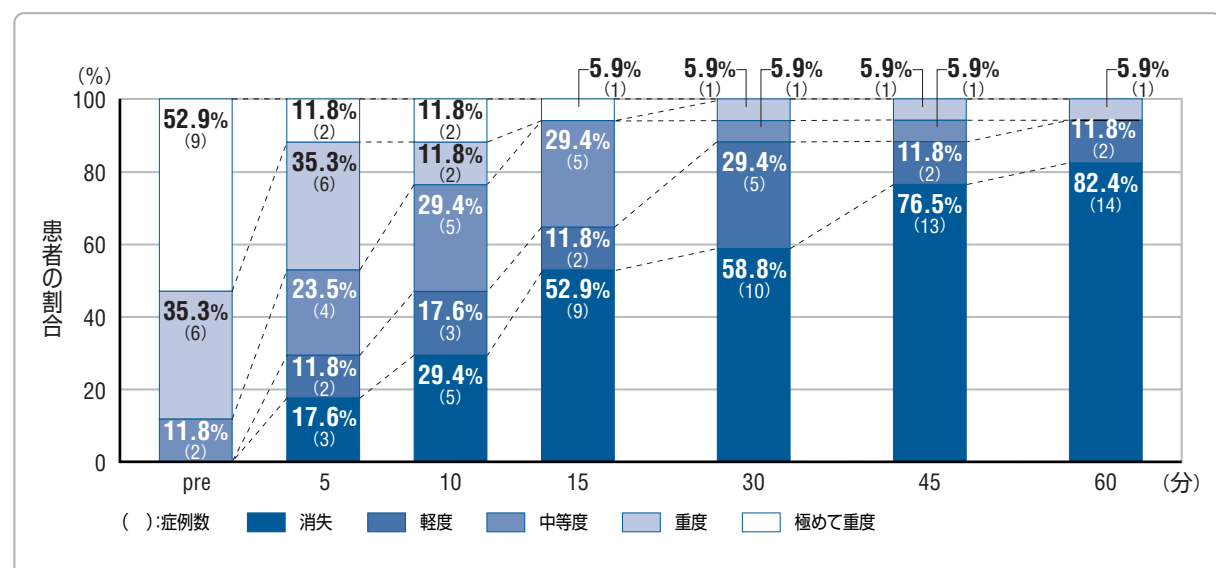
1回の群発頭痛発作に対し、頭痛発現後にイミグラン注3を1回皮下投与する。

【評価方法および評価基準】

前記「一般臨床試験共通」(P.16)と同一

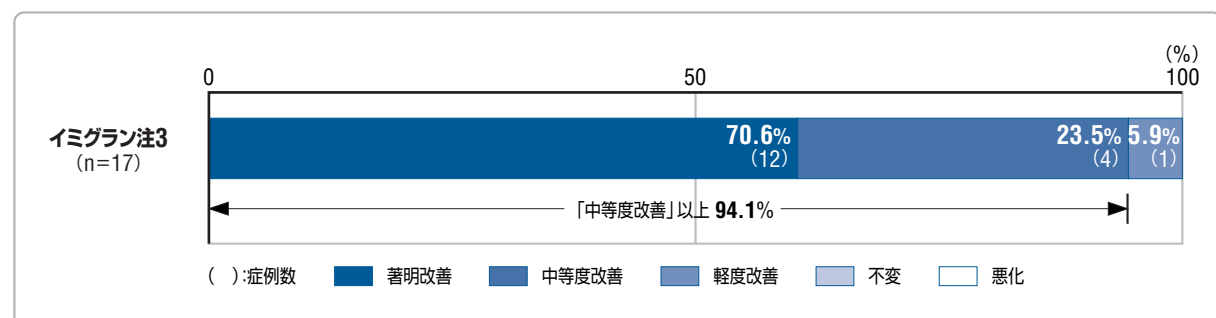
1 頭痛の程度の時間的推移

頭痛の消失率は、イミグラン注3投与後15分で52.9%、30分で58.8%、60分で82.4%であった。



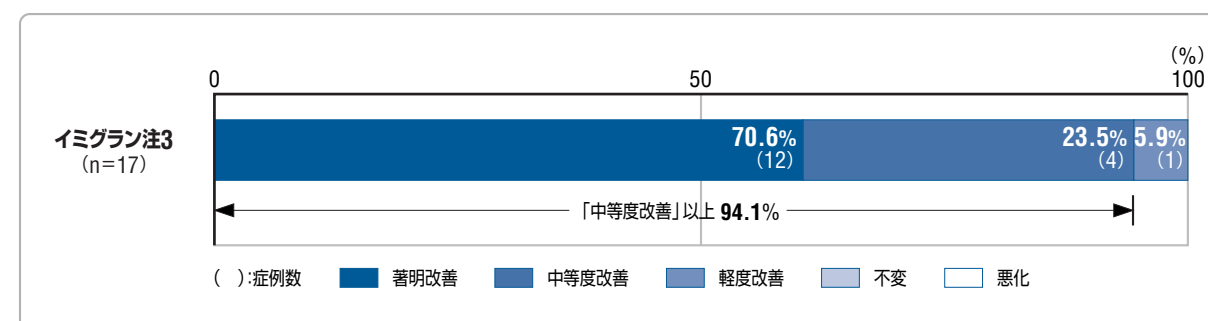
2 頭痛改善度

「中等度改善」以上は、94.1% (16/17例)であった。



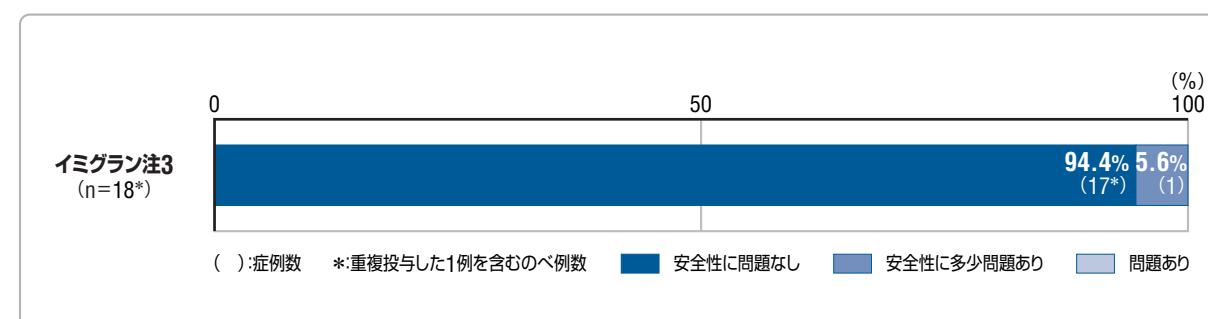
3 発作全般改善度

「中等度改善」以上は、94.1% (16/17例)であった。



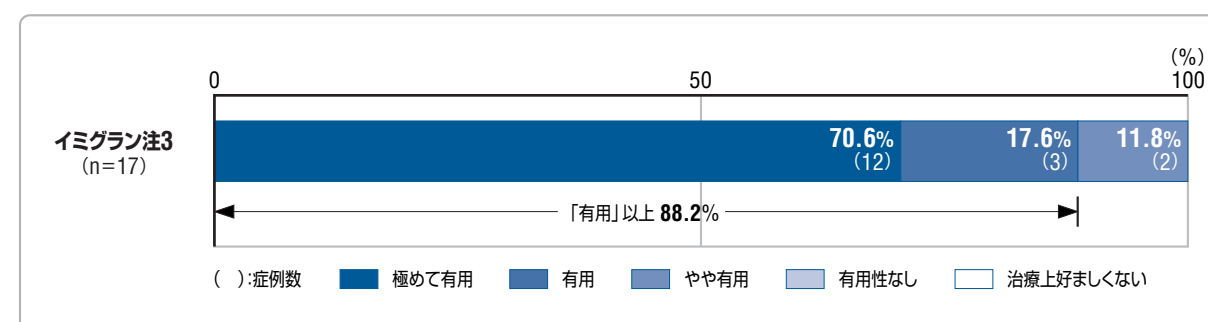
4 概括安全度

18例中17例が「安全性に問題なし」と判定され、1例が「安全性に多少問題あり」と判定された。本症例は中等度の後頭部圧迫感が認められたものであるが、経過観察により消失していた。



5 有用度

「有用」以上は、88.2% (15/17例)であった。



6 副作用

重複投与した1例を含む18例中2例 (11.1%) に全身倦怠感、後頭部圧迫感が各1件認められた。また、臨床検査値に本剤との関連性が示唆された異常変動は認められなかった。

群発頭痛 一般臨床試験 - II⁷⁾ : 国内臨床試験 神経内科領域における群発頭痛を対象とした イミグラン注3の単回皮下投与試験

【対象】

国際頭痛学会の診断基準¹⁾に基づく群発頭痛患者

【評価対象例数】

総症例10例(改善度・有用度・安全度対象:10例)

【試験方法】

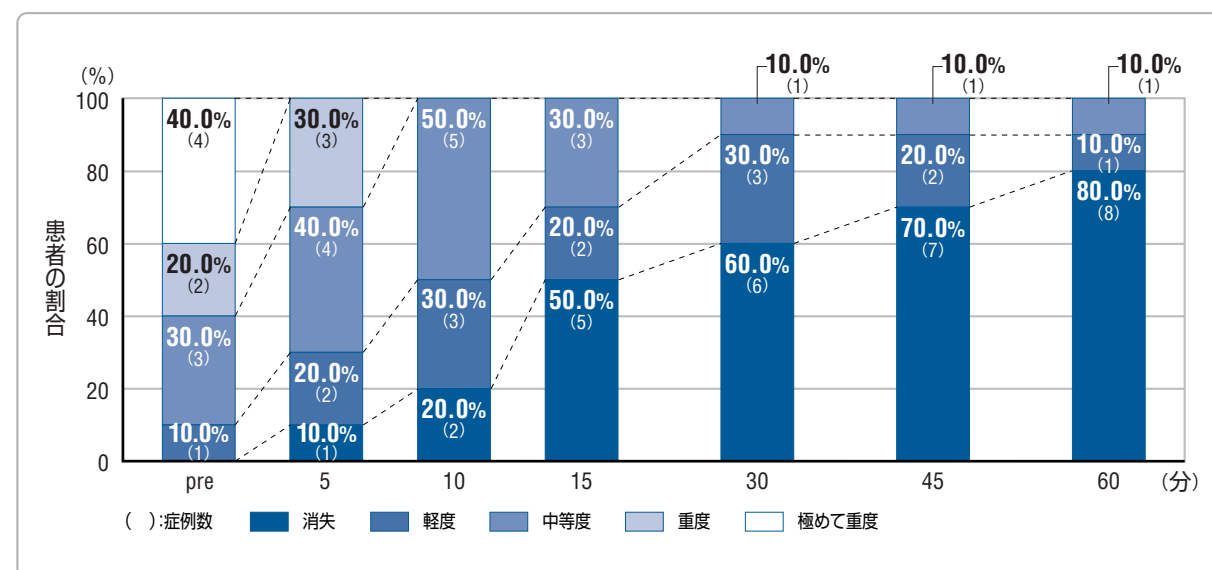
1回の群発頭痛発作に対し、頭痛発現後にイミグラン注3を1回皮下投与する。

【評価方法および評価基準】

前記「一般臨床試験共通」(P.16)と同一

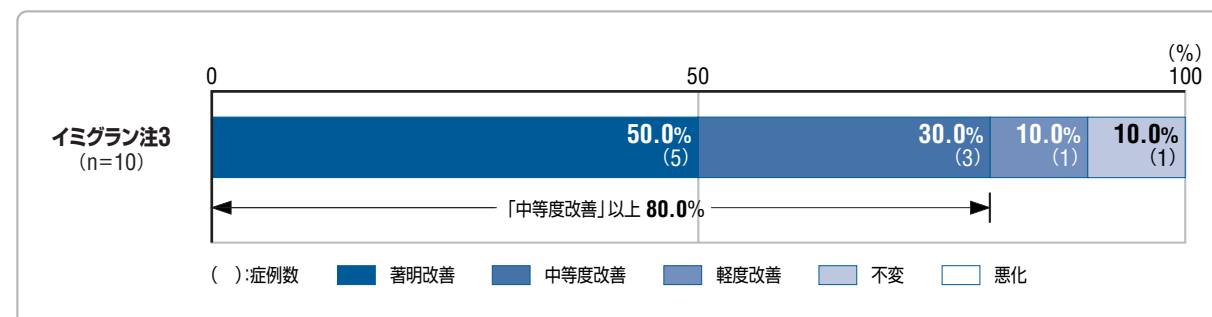
1 頭痛の程度の経時的変化

頭痛の消失率は、イミグラン注3投与後15分で50.0%、30分で60.0%、60分で80.0%であった。



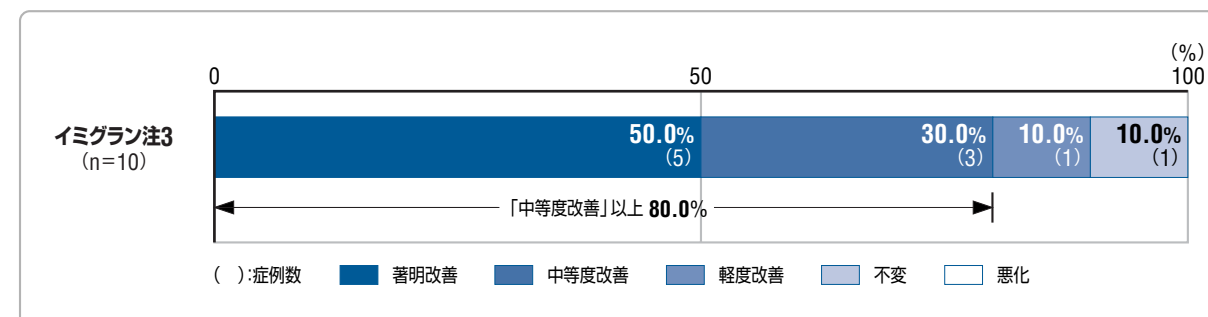
2 頭痛改善度

「中等度改善」以上は、80.0% (8/10例) であった。



3 発作全般改善度

「中等度改善」以上は、80.0% (8/10例) であった。

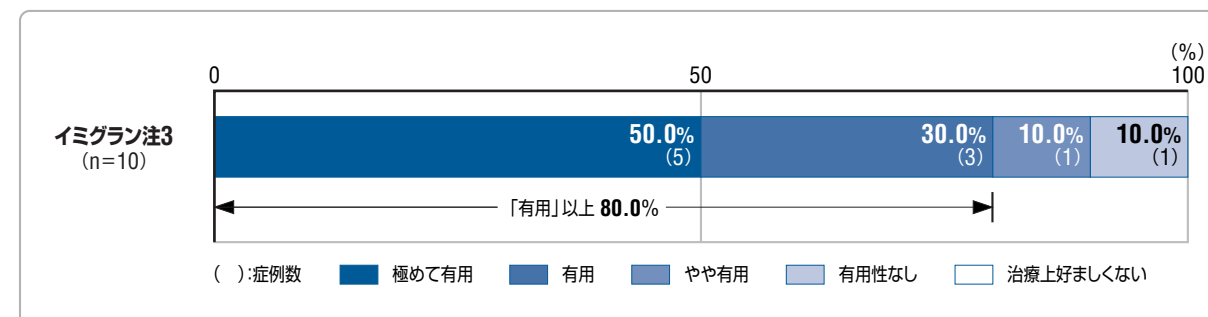


4 概括安全度

副作用は認められず、全例が「安全性に問題なし」と判定された。

5 有用度

「有用」以上は、80.0% (8/10例) であった。



6 副作用

副作用は認められず、臨床検査値においても本剤の関連性が示唆される異常変動は認められなかった。

片頭痛・群発頭痛 第Ⅲ相使用経験試験：国内臨床試験¹⁰⁾

【対象】

片頭痛(前兆を伴わないまたは前兆を伴う)または群発頭痛患者

【評価対象例数】

66例(片頭痛：33例、群発頭痛：33例)

【試験方法】

中等度(グレード2)以上の頭痛発作に対し、イミグランキット皮下注3mgを自己注射で1回皮下投与した。

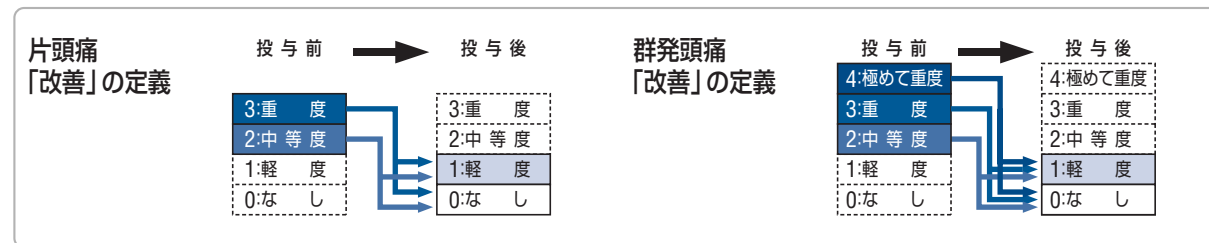
【評価方法】

頭痛改善度：●片頭痛では、投与後60分における頭痛の程度*を4段階(グレード0~3)で判定後、「グレード3もしくは2」から「グレード1もしくは0」に軽減した症例の割合を検討。

●群発頭痛では、投与後30分における頭痛の程度*を5段階(グレード0~4)で判定後、「グレード4、3もしくは2」から「グレード1もしくは0」に軽減した症例の割合を検討。

*頭痛の程度：

- グレード0：なし
- グレード1：軽度
- グレード2：中等度
- グレード3：重度
- グレード4：極めて重度



随伴症状の有無：各観察期における片頭痛の随伴症状(悪心、嘔吐、光・音過敏)の有無を評価。

患者評価(使用感)：イミグランキット皮下注3mgの使用感を、3項目の質問で患者さん自身が評価。

質問1：イミグランキット皮下注3mgは使いやすいかったですか？

質問2：次回もイミグランキット皮下注3mgを使いたいですか？

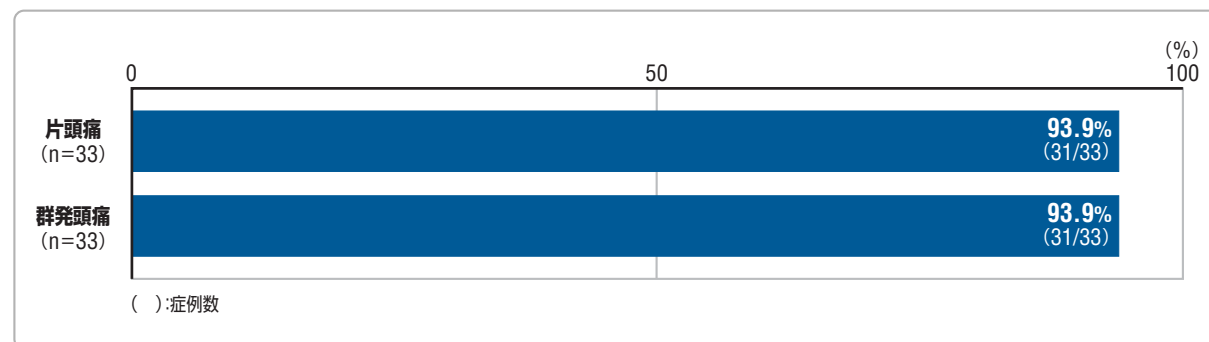
質問3：あなたの頭痛の治療にイミグランキット皮下注3mgは必要だと思いますか？

医師評価(適正自己注射率)：患者さんが指示通りに本製剤を使用できたかを、医師が評価。

質問：患者さんは指示通りイミグランキット皮下注3mgを使用できたと判断しますか？

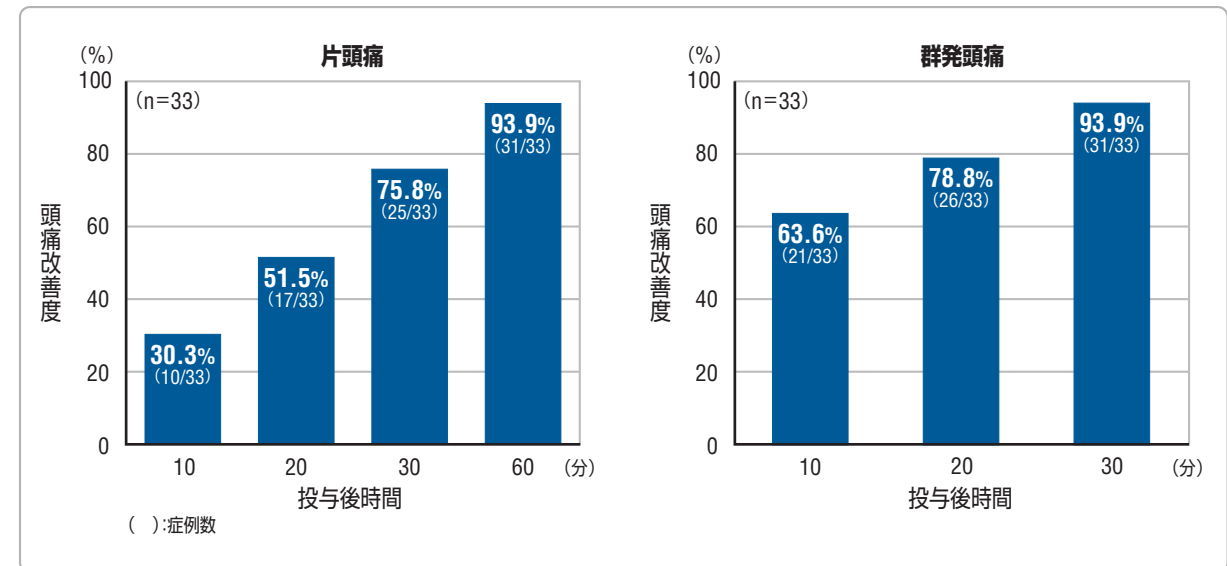
① 頭痛改善度

イミグランキット皮下注3mgによる片頭痛(投与後60分における)および群発頭痛(投与後30分における)の頭痛改善度は、ともに93.9%(31/33例)と高い頭痛改善効果が得られた。



② 頭痛改善度の経時的変化

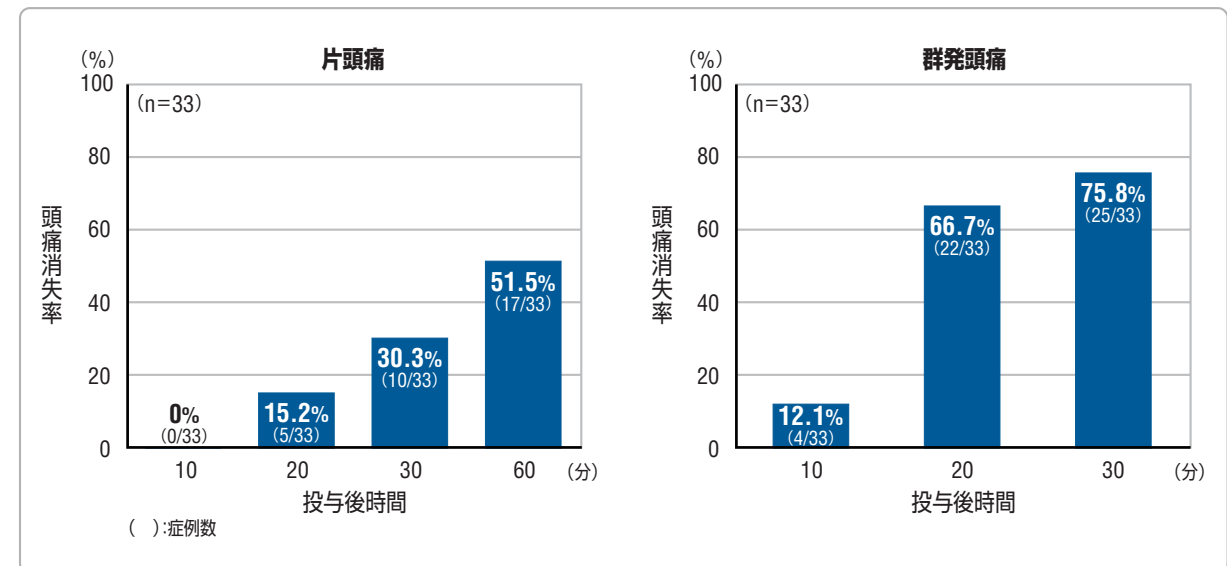
イミグランキット皮下注3mgによる頭痛の改善は、片頭痛・群発頭痛ともに、投与後10分から認められた。片頭痛においては投与後10分では30.3%、60分では93.9%の症例で改善し、経時的な改善が認められた。群発頭痛においても同様に、投与後10分では63.6%、30分では93.9%の症例で改善し、経時的な改善が認められた。



③ 頭痛消失率

イミグランキット皮下注3mgによる頭痛消失率(グレード0になった症例の割合)は、片頭痛においては投与後10分で消失した症例はいなかったものの、投与後20分では15.2%、60分では51.5%の症例で消失し、経時的な消失が認められた。

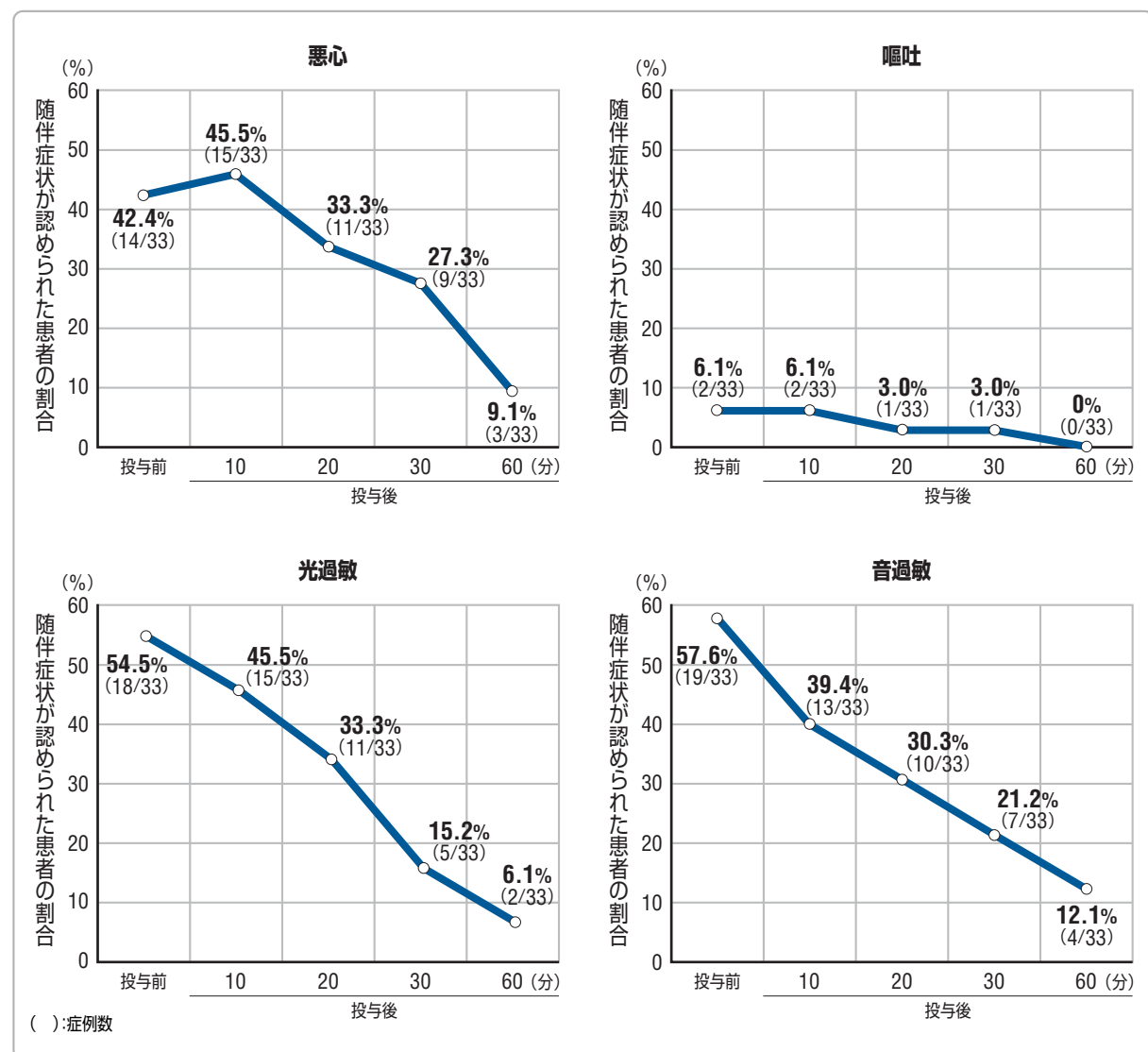
群発頭痛においては、投与後10分では12.1%、30分では75.8%もの症例で消失し、経時的な消失が認められた。



4 随伴症状の経時的変化

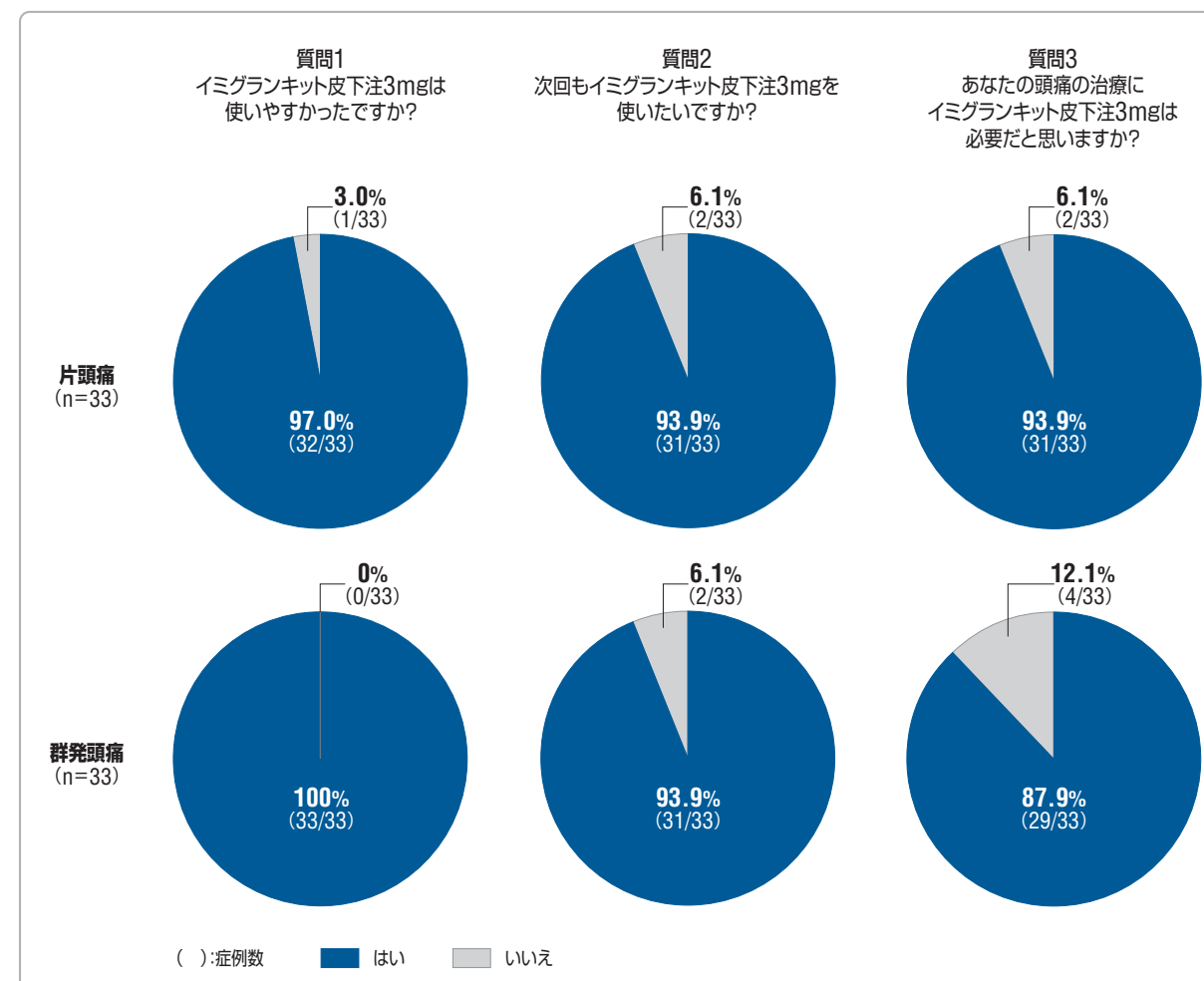
片頭痛の各随伴症状(悪心、嘔吐、光・音過敏)が認められた患者の割合(随伴率)は、イミグランキッド皮下注3mg投与により、ほぼ経時的に減少した。

投与後20分および60分の随伴率は、悪心ではそれぞれ33.3%(11/33例)、9.1%(3/33例)、嘔吐では3.0%(1/33例)、0%(0/33例)、光過敏では33.3%(11/33例)、6.1%(2/33例)、音過敏では30.3%(10/33例)、12.1%(4/33例)であった。



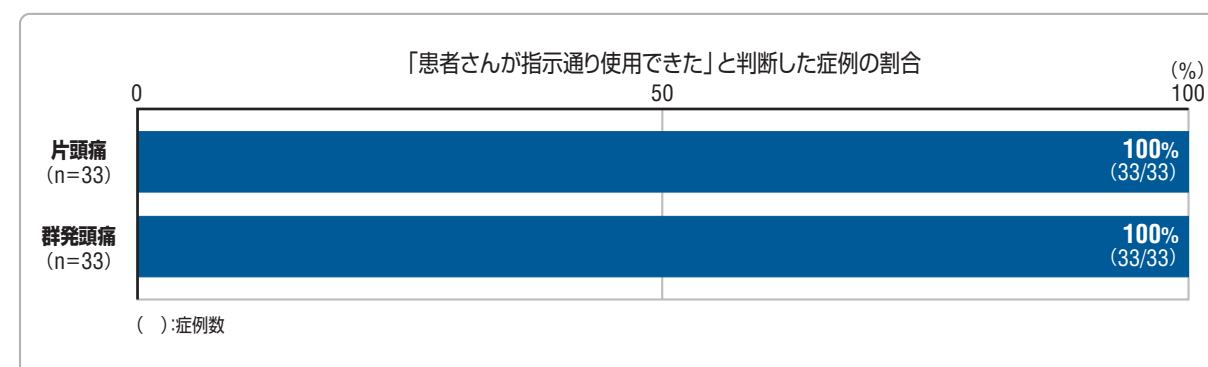
5 患者評価による使用感

患者さん自身の評価によるイミグランキッド皮下注3mgの使用感は、いずれの質問項目においても高い評価が得られた。



6 医師評価による適正自己注射率

担当医師が「患者さんがイミグランキッド皮下注3mgを指示通り使用できた」と判断した症例の割合は、片頭痛・群発頭痛いずれも100%であった。



7 副作用

本試験における有害事象発現例数は66例中15例(22.7%)27件であった。主な有害事象(2例以上に発現)は倦怠感、悪心および血中CK(CPK)増加がそれぞれ66例中3例(4.5%)、無力症、鼻咽頭炎、傾眠および胸部不快感がそれぞれ66例中2例(3.0%)であった。

副作用および臨床検査値異常¹⁾

① イミグラン注3

イミグラン注3の承認時までの調査症例141例中、21例(14.9%)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、熱感5例(3.5%)、倦怠感3例(2.1%)、痛み2例(1.4%)、圧迫感2例(1.4%)、一過性の血圧上昇2例(1.4%)、めまい2例(1.4%)であった(承認時)。

イミグラン注3の使用成績調査2,133例中、150例(7.0%)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・嘔吐35例(1.6%)、痛み27例(1.3%)であった(再審査終了時)。

時期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	120	432	552
調査症例数	141	2,133	2,274
副作用等の発現症例数	21	150	171
副作用等の発現件数	29	214	243
副作用等の発現症例率(%)	14.89%	7.03%	7.52%

副作用等の種類	発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
心臓障害	2(1.42%)	10(0.47%)	12(0.53%)
狭心症	0	1(0.05%)	1(0.04%)
徐脈	1(0.71%)	0	1(0.04%)
動悸	0	8(0.38%)	8(0.35%)
頻脈	1(0.71%)	0	1(0.04%)
心室性期外収縮	0	1(0.05%)	1(0.04%)
耳および迷路障害	0	2(0.09%)	2(0.09%)
耳痛	0	1(0.05%)	1(0.04%)
*耳鳴	0	1(0.05%)	1(0.04%)
眼障害	1(0.71%)	2(0.09%)	3(0.13%)
*流涙増加	1(0.71%)	0	1(0.04%)
閃輝暗点	0	2(0.09%)	2(0.09%)
胃腸障害	1(0.71%)	37(1.73%)	38(1.67%)
悪心	1(0.71%)	36(1.69%)	37(1.63%)
口腔内不快感	0	1(0.05%)	1(0.04%)
唾液腺痛	0	1(0.05%)	1(0.04%)
嘔吐	0	4(0.19%)	4(0.18%)
全身障害および投与局所様態	7(4.96%)	61(2.86%)	68(2.99%)
無力症	0	4(0.19%)	4(0.18%)
胸部不快感	0	8(0.38%)	8(0.35%)
胸痛	1(0.71%)	7(0.33%)	8(0.35%)
*不快感	0	1(0.05%)	1(0.04%)
顔面痛	0	1(0.05%)	1(0.04%)
*異常感	0	5(0.23%)	5(0.22%)
熱感	3(2.13%)	15(0.70%)	18(0.79%)
*注射部位知覚消失	1(0.71%)	0	1(0.04%)
注射部位紅斑	0	1(0.05%)	1(0.04%)
注射部位疼痛	0	3(0.14%)	3(0.13%)
*注射部位反応	0	1(0.05%)	1(0.04%)
倦怠感	3(2.13%)	12(0.56%)	15(0.66%)
疼痛	0	4(0.19%)	4(0.18%)
圧迫感	0	5(0.23%)	5(0.22%)
*口渇	0	1(0.05%)	1(0.04%)
免疫系障害	0	2(0.09%)	2(0.09%)
アナフィラキシーショック	0	2(0.09%)	2(0.09%)
臨床検査	4(2.84%)	9(0.42%)	13(0.57%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1(0.05%)	1(0.04%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1(0.05%)	1(0.04%)
血圧低下	0	2(0.09%)	2(0.09%)
血圧上昇	2(1.42%)	6(0.28%)	8(0.35%)
*好酸球数増加	1(0.71%)	0	1(0.04%)
*総蛋白減少	1(0.71%)	0	1(0.04%)
*白血球数増加	1(0.71%)	0	1(0.04%)

*:「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類	発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
筋骨格系および結合組織障害	1(0.71%)	16(0.75%)	17(0.75%)
筋痛	0	3(0.14%)	3(0.13%)
頸部痛	0	3(0.14%)	3(0.13%)
肩部痛	0	3(0.14%)	3(0.13%)
筋緊張	0	7(0.33%)	7(0.31%)
*筋骨格硬直	1(0.71%)	1(0.05%)	2(0.09%)
神経系障害	6(4.26%)	25(1.17%)	31(1.36%)
浮動性めまい	2(1.42%)	6(0.28%)	8(0.35%)
頭痛	3(2.13%)	9(0.42%)	12(0.53%)
感覚減退	0	12(0.56%)	12(0.53%)
*錯覚	1(0.71%)	1(0.05%)	2(0.09%)
傾眠	0	1(0.05%)	1(0.04%)
視野欠損	0	2(0.09%)	2(0.09%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(2.84%)	18(0.84%)	22(0.97%)
*呼吸困難	1(0.71%)	1(0.05%)	2(0.09%)
*過換気	0	1(0.05%)	1(0.04%)
*口腔咽頭痙攣	0	1(0.05%)	1(0.04%)
咽喉頭疼痛	0	2(0.09%)	2(0.09%)
*咽頭不快感	0	1(0.05%)	1(0.04%)
咽喉刺激感	2(1.42%)	1(0.05%)	3(0.13%)
咽喉絞扼感	0	10(0.47%)	10(0.44%)
*あくび	1(0.71%)	1(0.05%)	2(0.09%)
鼻痛	0	1(0.05%)	1(0.04%)
鼻部不快感	0	1(0.05%)	1(0.04%)
血管障害	1(0.71%)	10(0.47%)	11(0.48%)
潮紅	0	5(0.23%)	5(0.22%)
高血圧	0	3(0.14%)	3(0.13%)
レイノー現象	0	1(0.05%)	1(0.04%)
ほてり	1(0.71%)	1(0.05%)	2(0.09%)

*:「使用上の注意」から予測できない副作用

[イミグラン注3承認時および再審査終了時 社内集計]

② イミグランキット皮下注3mg(承認時まで)

イミグランキット皮下注3mgの承認時までの調査症例66例中、11例(16.7%)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、倦怠感3例(4.5%)、圧迫感3例(4.5%)、脱力感2例(3.0%)、悪心2例(3.0%)、眠気2例(3.0%)であった(イミグランキット皮下注3mg承認時)。

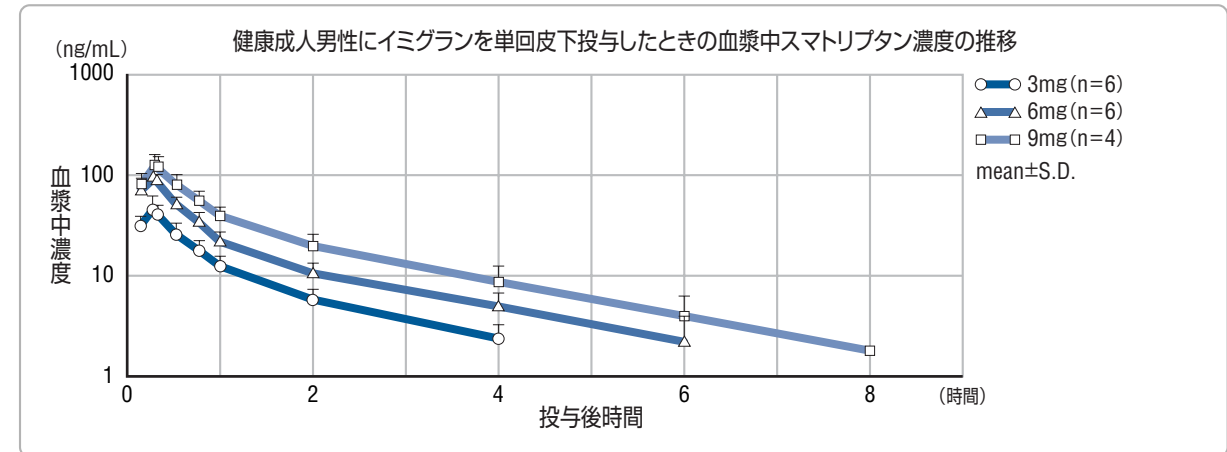
副作用等の種類	片頭痛(n=33)			群発頭痛(n=33)		
	発現件数	発現症例数	(%)	発現件数	発現症例数	(%)
全身障害および投与局所様態	2	2	6.1	6	4	12.1
倦怠感	1	1	3.0	2	2	6.1
無力症	1	1	3.0	1	1	3.0
胸部不快感	0	0	0.0	2	2	6.1
異常感	0	0	0.0	1	1	3.0
胃腸障害	1	1	3.0	1	1	3.0
悪心	1	1	3.0	1	1	3.0
神経系障害	1	1	3.0	1	1	3.0
傾眠	1	1	3.0	1	1	3.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	2	2	6.1
息詰まり感	0	0	0.0	1	1	3.0
咽頭不快感	0	0	0.0	1	1	3.0
心臓障害	1	1	3.0	0	0	0.0
動悸	1	1	3.0	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	1	1	3.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	1	1	3.0

(イミグランキット皮下注3mg承認時 社内資料)

吸収(健康成人における検討)

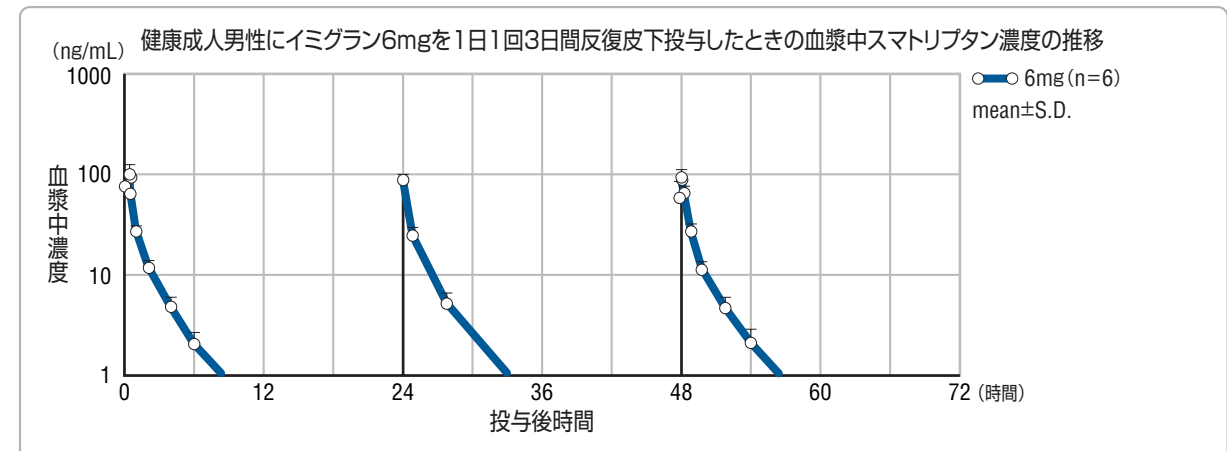
① 血中濃度(単回投与)¹²⁾

健康成人男性にイミグラン3、6および9mgを空腹時に単回皮下投与した結果、血漿中スマトリプタン濃度は、いずれの投与量においても皮下投与後約0.2時間で最高血漿中濃度に達し、半減期(β 相)1.5~2.0時間で消失した。また、最高血漿中濃度(C_{max})および血漿中濃度-時間曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)は用量依存的に増加し、スマトリプタンの血漿中動態に線形性が認められた。



② 血中濃度(反復投与)¹²⁾

健康成人男性にイミグラン6mgを空腹時に1日1回、3日間反復皮下投与した結果、血漿中スマトリプタン濃度は、いずれの投与日においても同様の推移を示し、投与第1日目と投与第3日目のいずれの薬物動態パラメータにおいても類似した値を認めた。これらのことから、反復投与による血漿中スマトリプタンの蓄積性はなく、薬物動態は反復投与によって変化しないと考えられた。



※承認を受けたイミグラン注3およびイミグランキット皮下注3mgの用法・用量

片頭痛及び群発頭痛発作の頭痛発現時に、通常、成人にはスマトリプタンとして1回3mgを皮下投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

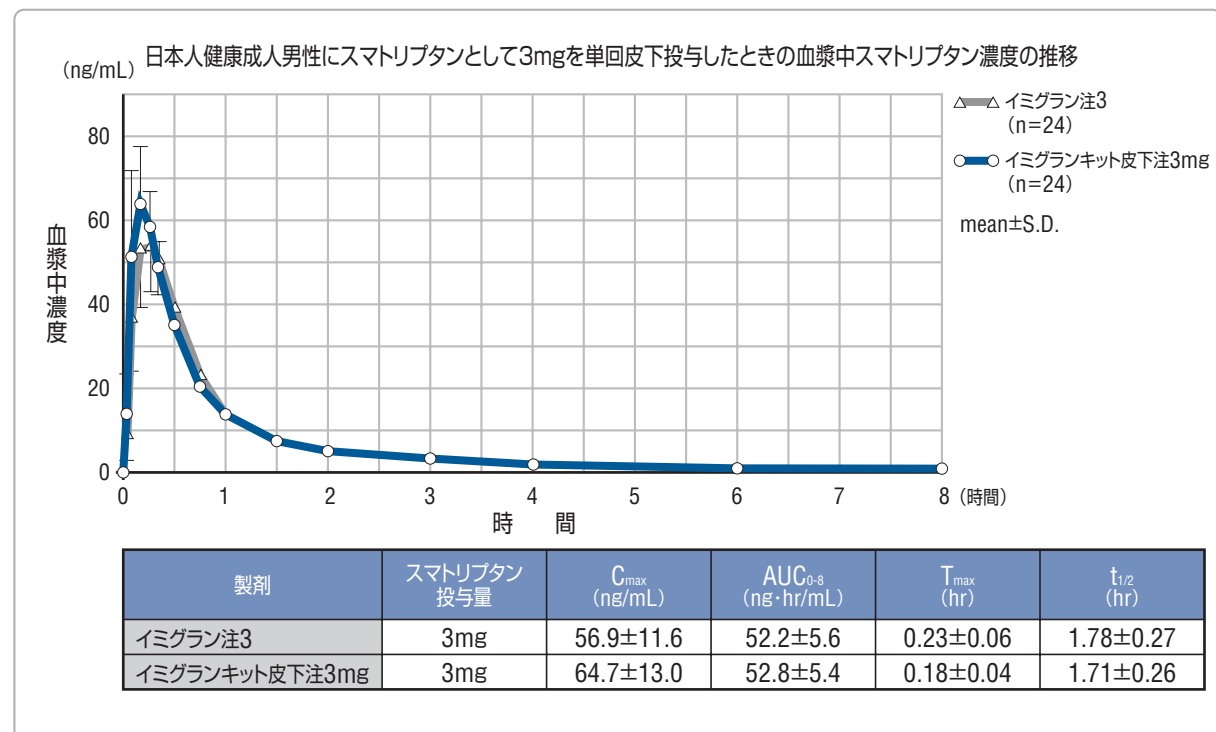
ただし、1回3mg、1日6mgを超えないこと。

●片頭痛：1回の頭痛発作において、初回投与で頭痛が軽減した場合には、24時間以内に起こった次の発作に対して追加投与することができるが、2回の投与の間には少なくとも1時間の間隔をおくこと。

●群発頭痛：1日2回の発作に投与することができるが、2回の投与の間には少なくとも1時間の間隔をおくこと。

③ イミグランキット皮下注3mgの生物学的同等性¹³⁾

日本人健康成人男性24例にイミグランキット皮下注3mgおよびイミグラン注3を用いて、スマトリプタンとして3mgを空腹時に単回皮下投与した結果、両製剤ともにスマトリプタンは投与後速やかに吸収され、各々、投与後0.18時間、0.23時間でT_{max}に到達し、半減期(t_{1/2})1.71時間、1.78時間で消失した。両製剤はほぼ同等の薬物動態を示した。



「生物学的同等性」の判定のパラメータである“C_{max}およびAUC₀₋₈の幾何最小二乗平均値の比の90%信頼区間”は、それぞれ1.052~1.231および0.985~1.036であり、「基準値:0.80~1.25」の範囲を満たしていた。したがって、両製剤は生物学的に同等であることが認められた。

生物学的同等性判定のパラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₈ (ng·hr/mL)
幾何最小二乗平均値の比 (キット皮下注3mg/注3)	1.138	1.010
幾何最小二乗平均値の比の90%信頼区間	1.052~1.231	0.985~1.036

代謝・排泄^{12), 14)}

イミグランは、主にモノアミノキシダーゼAにより代謝されと考えられる。健康成人男性6名に3mgを単回皮下投与したときの投与後24時間までの未変化体の尿中排泄率は27.0%であった。健康成人男性6名に6mgを皮下投与したときの投与後24時間までの未変化体および代謝物の尿中排泄率は、未変化体28.0%、インドール酢酸体36.9%、インドール酢酸体のグルクロン酸抱合体11.4%であった。

分布 (ラット)^{15), 16)}

[¹⁴C]スマトリプタンコハク酸塩をラットに皮下投与したとき、全身への分布および組織からの消失は速やかで、ほとんどの組織は投与後168時間で低値を示した。また、特定の臓器への残留性は認められなかった。ラットに反復皮下投与した際、単回皮下投与に比べて体内動態に顕著な変動は認められなかったが、甲状腺のみ残留傾向が認められた。[¹⁴C]スマトリプタンコハク酸塩を妊娠ラットに皮下投与したとき、放射能の胎児への移行は認められたが、その消失は速やかであった。

その他の薬物速度論的パラメータ¹⁷⁾

血漿蛋白結合率：約34% (in vitro)

※承認を受けたイミグラン注3およびイミグランキット皮下注3mgの用法・用量

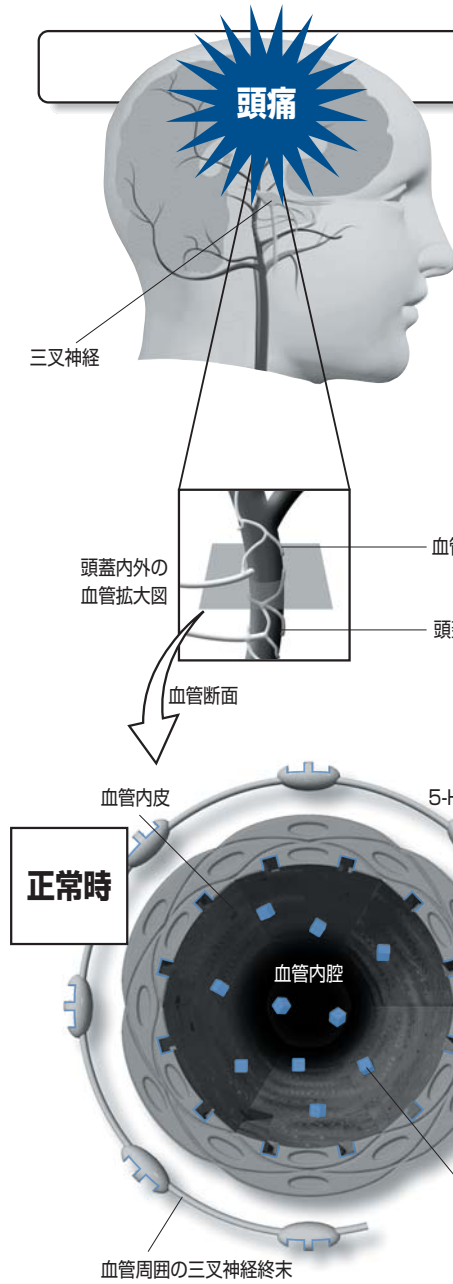
片頭痛及び群発頭痛発作の頭痛発現時に、通常、成人にはスマトリプタンとして1回3mgを皮下投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

ただし、1回3mg、1日6mgを超えないこと。

●片頭痛：1回の頭痛発作において、初回投与で頭痛が軽減した場合には、24時間以内に起こった次の発作に対して追加投与することができるが、2回の投与の間には少なくとも1時間の間隔をおくこと。

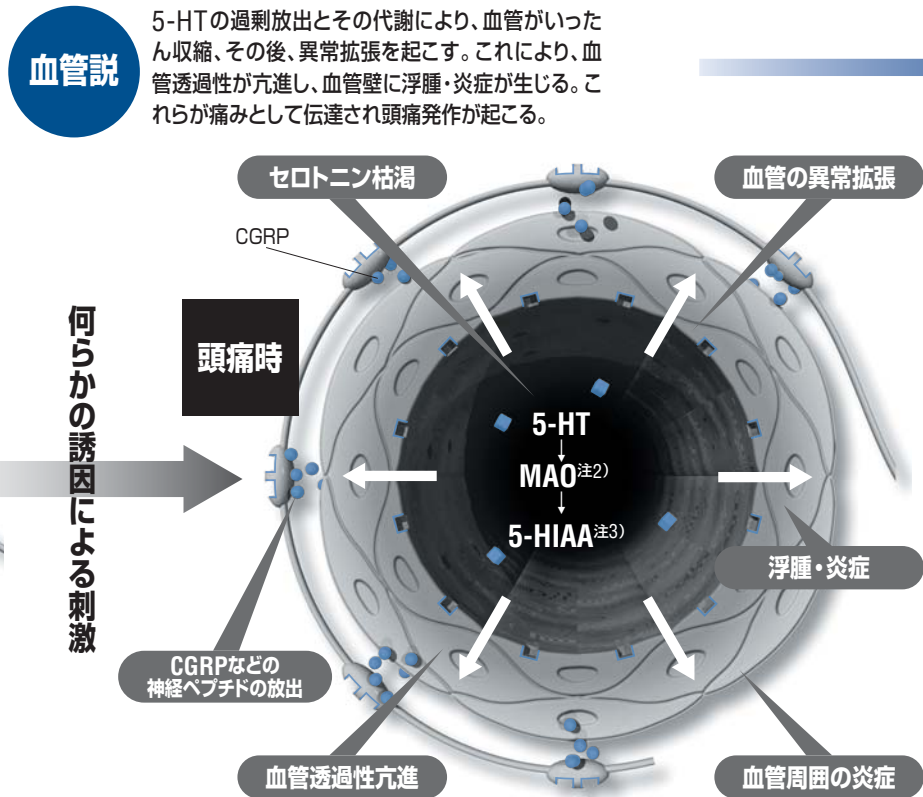
●群発頭痛：1日2回の発作に投与することができるが、2回の投与の間には少なくとも1時間の間隔をおくこと。

イミグランの作用機序



片頭痛・群発頭痛の発生メカニズム（模式図）

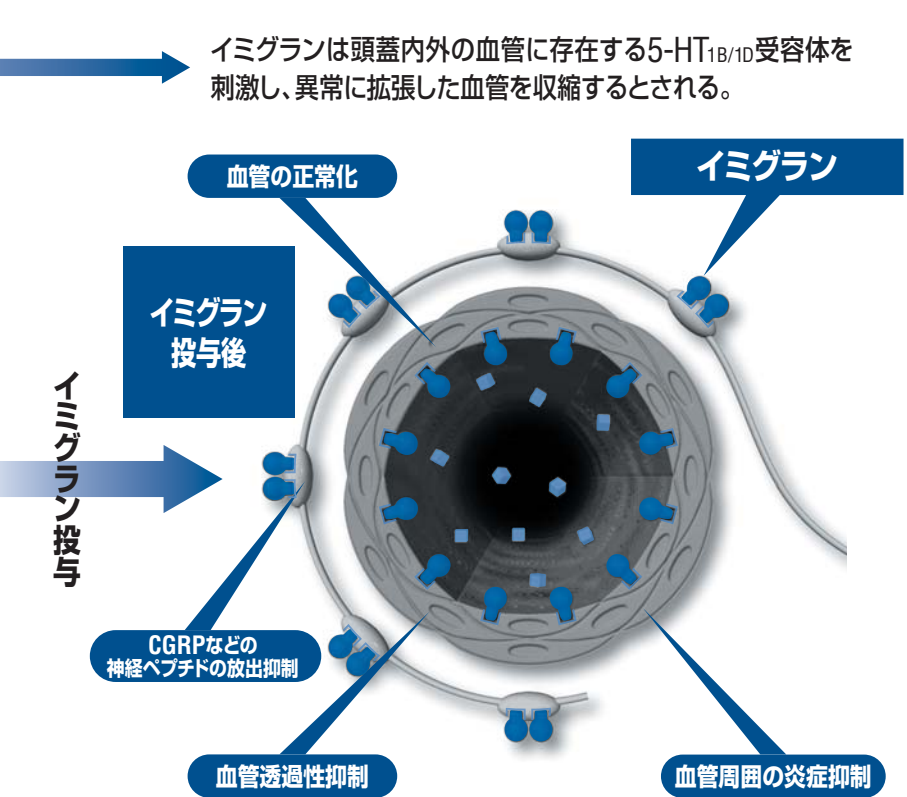
片頭痛および群発頭痛の病態生理は十分解明されていない。しかし、片頭痛の発現については頭蓋内外の血管が過度に拡張することが一つの要因であると考えられており、5-HT^{注1)}の関与が重要視されている。現在、片頭痛発生には主に血管説¹⁸⁾と三叉神経血管説¹⁹⁾の二つの説が考えられている。また、群発頭痛の病態生理についても十分明らかにされていないが、片頭痛と同様に頭蓋内外の血管の異常拡張が大きく関与し、三叉神経血管説に類似した発現機序を示唆する報告もある²⁰⁾。



三叉神経血管説
三叉神経終末からCGRP^{注4)}などの神経ペプチドが放出され、血管拡張、血管透過性亢進により、三叉神経支配下の血管周囲に神経原性炎症が起こり、その刺激が痛みとして伝達され頭痛発作が起こる。

イミグランの作用機序

イミグランは頭蓋内外の血管および三叉神経終末に存在する5-HT_{1B/1D}受容体に選択的に作用し、片頭痛発作を改善します。



イミグランは三叉神経終末に存在する5-HT_{1B/1D}受容体を刺激して三叉神経終末からのCGRP放出を抑制することにより、血管拡張、血管透過性亢進による神経原性炎症を抑制するとされる。

注1) 5-HT:5-Hydroxytryptamine セロトニン
注2) MAO:Monoamine oxidase モノアミンオキシダーゼ
注3) 5-HIAA:5-Hydroxyindolacetic acid 5-ヒドキシインドール酢酸 (5-HTの代謝物)
注4) CGRP:Calcitonin gene-related peptide カルシトニン遺伝子関連ペプチド

- 開発の経緯
- 特徴
- Drug Info.
- 相互作用
- 臨床成績
- 安全性
- 薬物動態
- 非臨床試験
- 製剤学的事項
- 関連情報
- 主要文献
- 使用方法
- 適正使用
- 分類
- 診断基準

薬効薬理

① 血管に対する作用

(1) 5-HT₁受容体に対する選択性(*in vitro*)^{21), 22)}

試験方法

ラット、ウシの脳神経細胞膜を用いたレセプターバイディング試験において各種受容体に対するスマトリプタンコハク酸塩の親和性を検討した。また、ヒトの5-HT_{1B}受容体および5-HT_{1D}受容体に対する親和性についても検討した。

結果

スマトリプタンコハク酸塩は、5-HT_{1D}受容体に対して高い親和性を示し、5-HT_{1A}受容体に対しても5-HT_{1D}受容体の約1/5の親和性を示した。しかし、5-HT_{1C}、5-HT₂、5-HT₃受容体や他の受容体にはほとんど親和性を示さなかった。

さらにスマトリプタンコハク酸塩は、ヒト5-HT_{1B}受容体およびヒト5-HT_{1D}受容体に対して、5-HTと同程度の高い親和性を示した。

スマトリプタンコハク酸塩の各種受容体に対する親和性

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

mean±S.E. (n=3~5)
 受容体はラットおよびウシの脳神経細胞膜から調製した
 Ki値: 受容体との親和性を表す指標で、値が小さいほど親和性が高い
 *:現在は5-HT_{2C}

スマトリプタンコハク酸塩のヒト5-HT₁受容体サブタイプに対する親和性

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

*:5-HT_{10A}および5-HT_{10B}受容体はそれぞれ5-HT_{1D}、5-HT_{1B}受容体と改められた(Saxena, P. R. et al.: Trends Pharmacol. Sci., 19, 311-316 (1998))
 pKi: Ki値の負対数、値が大きいほど親和性が高い

(2) イヌ摘出脳底動脈および中大脳動脈に対する作用(*in vitro*)^{23), 24)}

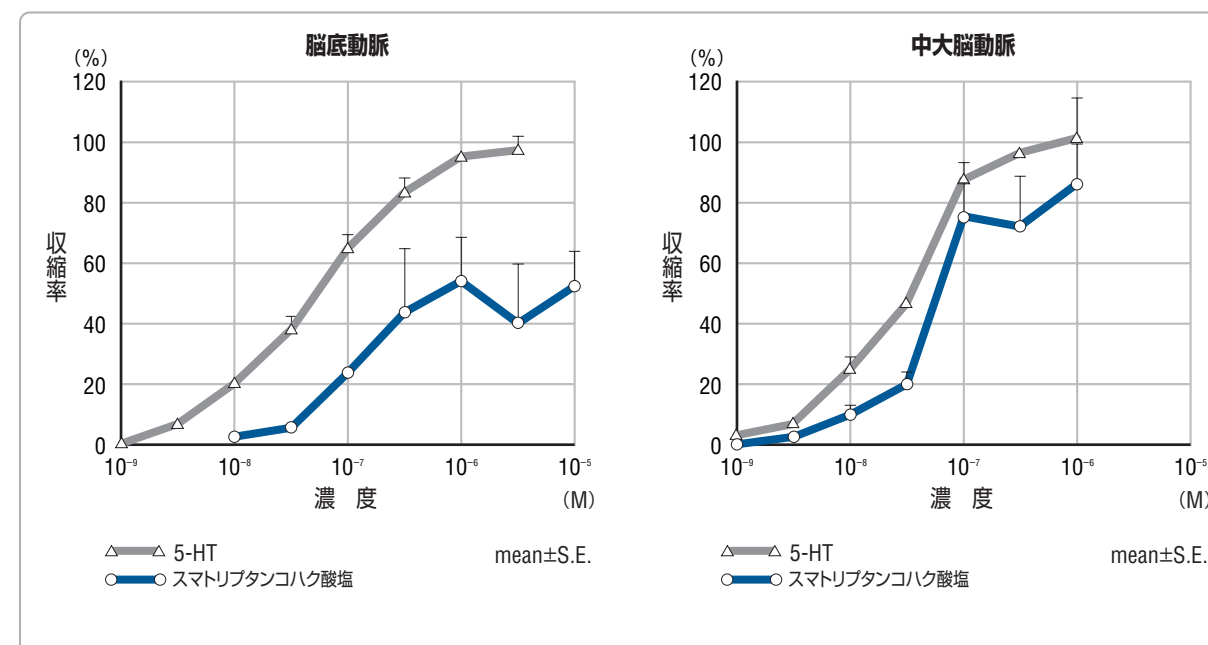
試験方法

イヌ摘出脳底動脈および中大脳動脈標本にスマトリプタンコハク酸塩(1nM~10 μM)を累積的に添加し張力変化を測定した。また脳底動脈では各種拮抗薬の影響についても検討した。

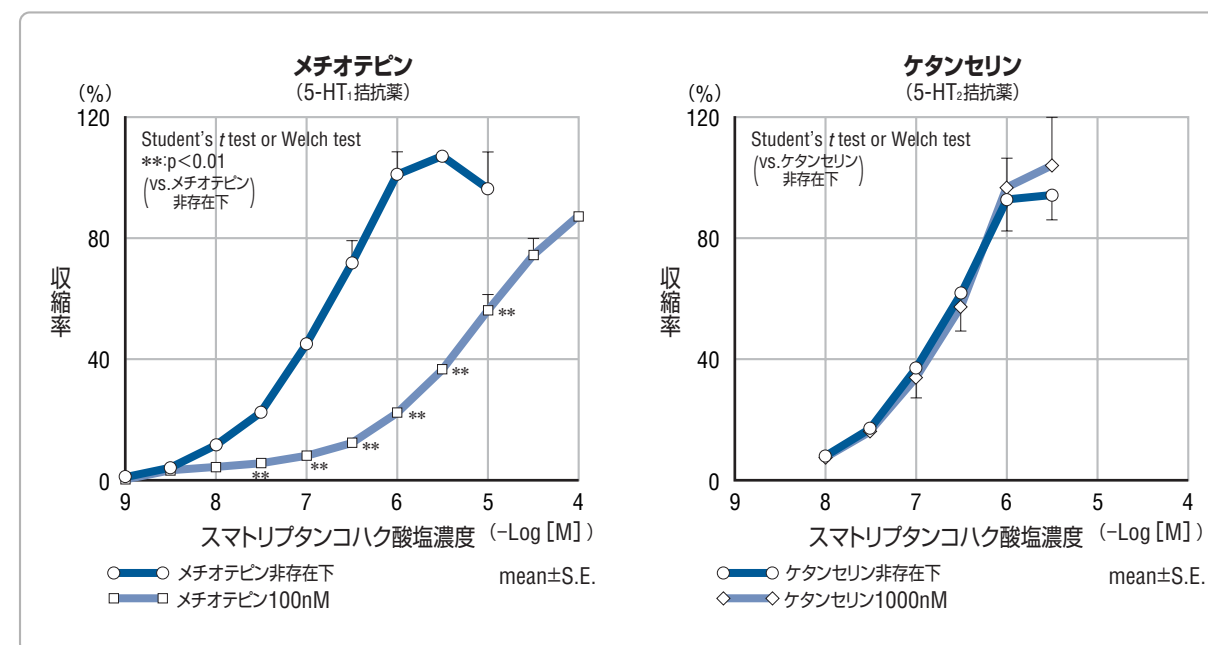
結果

スマトリプタンコハク酸塩は、イヌ摘出脳底動脈および中大脳動脈を用量依存的に収縮させた。また5-HT₁拮抗薬であるメチオテピンで、脳底動脈に対するスマトリプタンコハク酸塩の用量作用曲線は右方へ移動したが、5-HT₂拮抗薬であるケタンセリン1 μMは影響を与えなかった。したがってスマトリプタンコハク酸塩の脳底動脈収縮作用は、5-HT₁受容体を介する作用と考えられた。

イヌ摘出脳底動脈、中大脳動脈に対するスマトリプタンコハク酸塩の作用



イヌ摘出脳底動脈のスマトリプタンコハク酸塩による収縮に対する5-HT拮抗薬の作用



(3) ヒト摘出脳底動脈に対する作用 (*in vitro*)²⁵⁾

試験方法

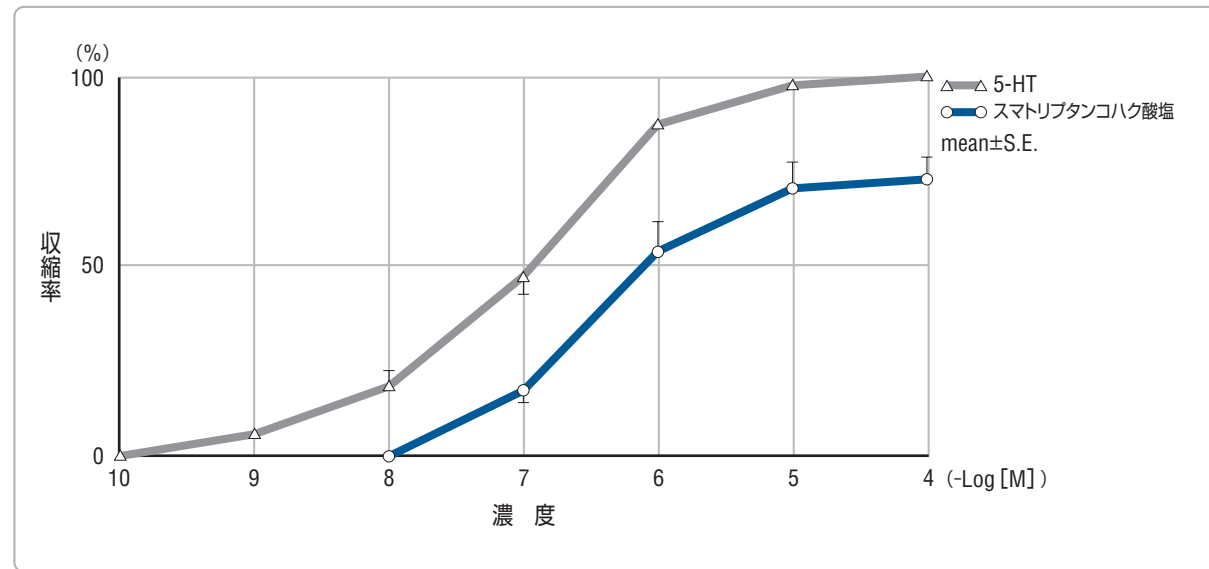
ヒト摘出脳底動脈標本にスマトリプタンコハク酸塩 (10nM~100 μM) を累積的に添加し、張力変化を測定した。また、各種拮抗薬の影響についても検討した。

結果

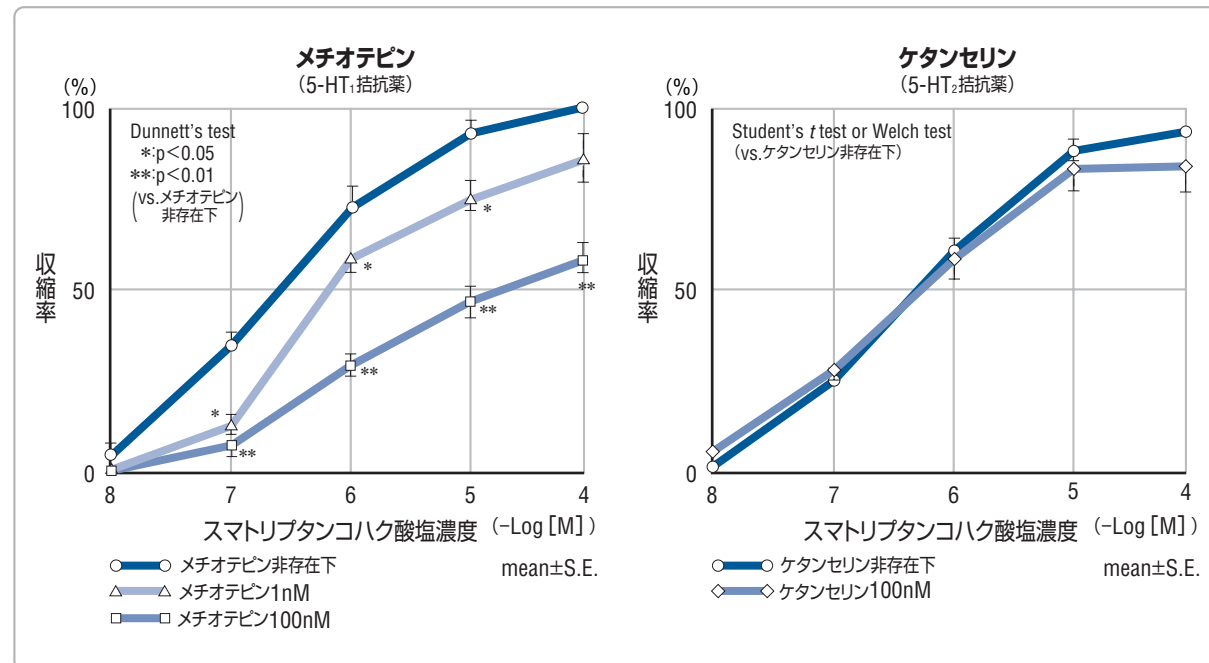
スマトリプタンコハク酸塩は用量依存的な収縮作用を示した。pD₂値は6.45であった。またメチオテピン (5-HT₁拮抗薬) 1nMおよび100nMは用量作用曲線を右方に移動させたが、ケタンセリン (5-HT₂拮抗薬) 100nMでは抑制されず、スマトリプタンコハク酸塩によるこの収縮作用は5-HT₁受容体を介する作用と考えられた。

pD₂: 最大収縮に対し50%収縮作用を及ぼす作動薬濃度の負対数

ヒト摘出脳底動脈に対するスマトリプタンコハク酸塩の作用



ヒト摘出脳底動脈のスマトリプタンコハク酸塩による収縮に対する5-HT拮抗薬の作用



(4) ヒト摘出中硬膜動脈、側頭動脈および大脳動脈に対する作用 (*in vitro*)²⁶⁾

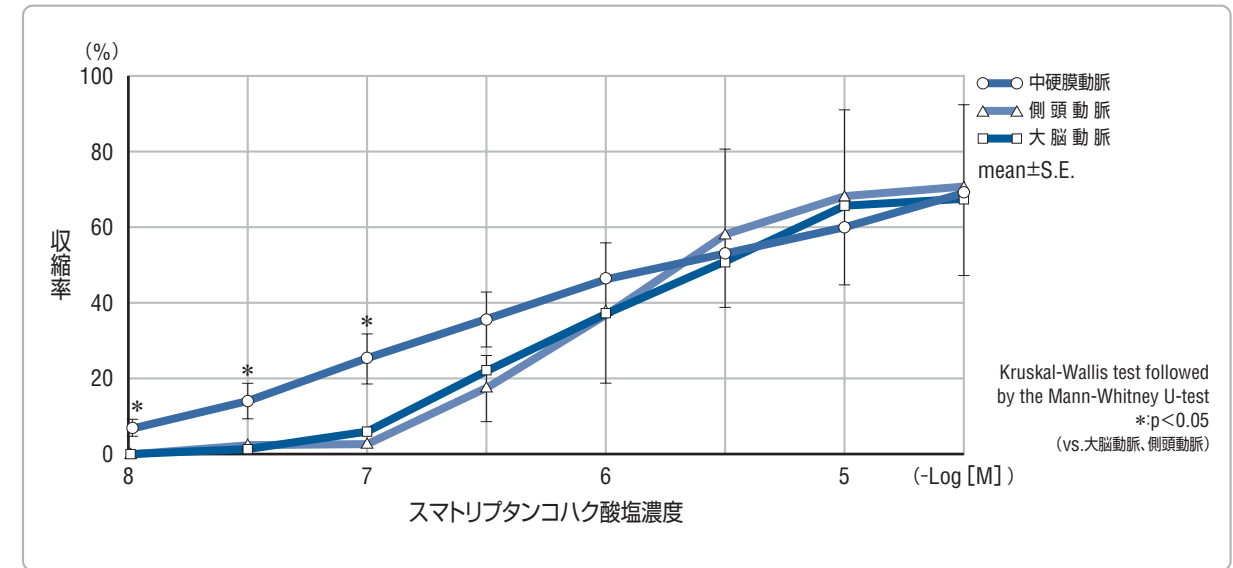
試験方法

ヒトの摘出中硬膜動脈、側頭動脈、大脳動脈標本にスマトリプタンコハク酸塩 (10nM~30 μM) を累積的に添加し、張力変化を測定した。

結果

スマトリプタンコハク酸塩は各摘出脳動脈に対して、用量依存的な収縮作用を示したが、低用量 (10nM~100nM) では中硬膜動脈が他の動脈と比較してより大きな反応を示した。また、中硬膜動脈、側頭動脈および大脳動脈のpD₂値は、それぞれ約6.5、5.9、6.2であった。

ヒト摘出中硬膜動脈、側頭動脈および大脳動脈に対するスマトリプタンコハク酸塩の作用



(5) ヒト摘出冠動脈に対する作用 (*in vitro*)²⁷⁾

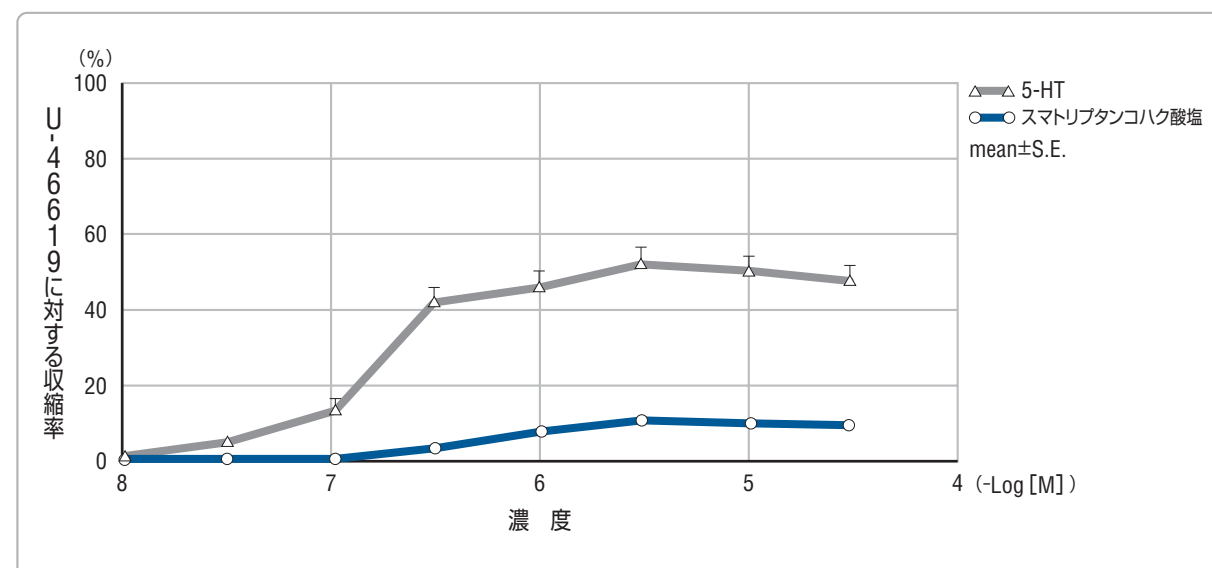
試験方法

ヒトの摘出冠動脈標本にスマトリプタンコハク酸塩 (10nM~30 μM) を累積的に添加し、張力変化を測定した。

結 果

スマトリプタンコハク酸塩は用量依存的な収縮作用を示したが、その最大反応は、TXA₂受容体作用薬であるU-46619の0.1 μMで得られる収縮反応の約10%であった。

ヒト摘出冠動脈に対するスマトリプタンコハク酸塩の作用



② 三叉神経に対する作用

CGRP (calcitonin gene-related peptide) に対する作用

三叉神経に存在する神経ペプチドのCGRP、Substance P、Neurokinin Aなどは血管拡張や血管透過性亢進などの作用を有し²⁸⁾、片頭痛との関連が示唆されている¹⁹⁾。そこで三叉神経活動とスマトリプタンコハク酸塩の関係を検討した。

(1) ヒト片頭痛発作時の血中神経ペプチド量の変化^{29), 30)}

片頭痛発作時、患者の外頸静脈血中の神経ペプチド量の変化を測定した。CGRPは上昇したが、Substance P、VIP (Vasoactive intestinal polypeptide) およびNeuropeptide Yはほとんど変化しなかった。また、片頭痛発作時におけるCGRPの上昇は、スマトリプタンコハク酸塩3mg/kg皮下投与により抑制されることも報告されている。

(2) ラット三叉神経刺激によるCGRP放出に対する作用(麻酔ラット)³¹⁾

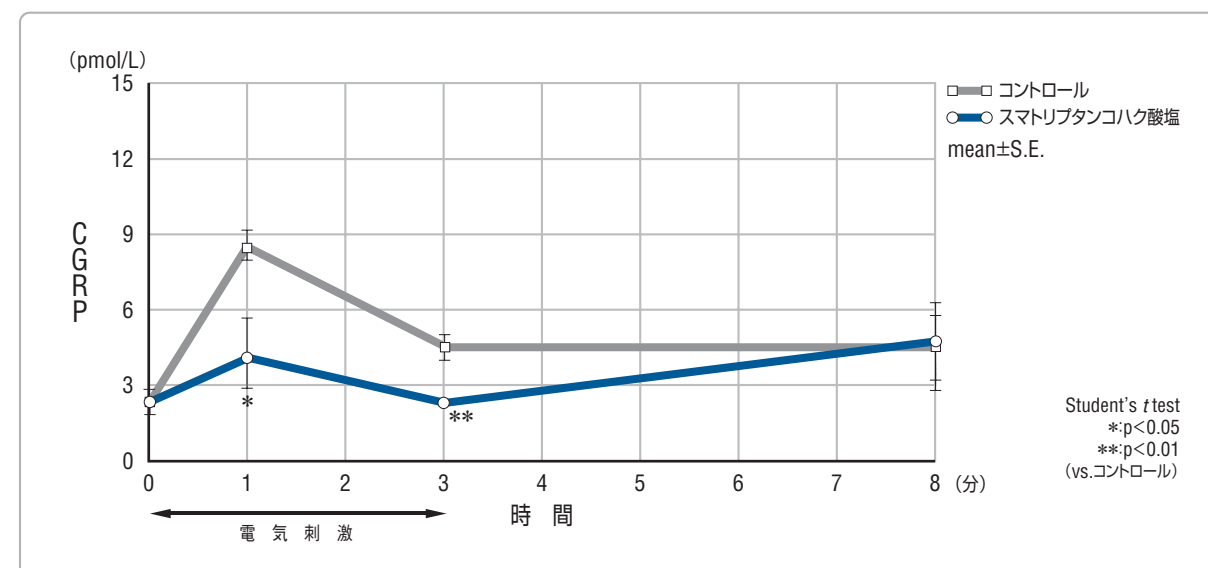
試験方法

麻酔ラットを用いて、三叉神経節の電気刺激 (5Hz、5msec、0.1mA) により硬膜動脈血中へ放出されるCGRP量に対するスマトリプタンコハク酸塩の作用を検討した。

結 果

三叉神経節の電気刺激により放出されたCGRP量は、スマトリプタンコハク酸塩 (スマトリプタンとして300 μg/kg、i.p.) により有意に減少した。

ラット三叉神経刺激により放出されるCGRP量に対するスマトリプタンコハク酸塩の作用



一般薬理(マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ)^{32)、33)}

スマトリプタンコハク酸塩とヒトでの主要代謝物であるインドール酢酸体の中枢神経系、呼吸循環器系、自律神経系、消化器系、平滑筋系等に対する薬理作用をマウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌを用いて検討した。

スマトリプタンコハク酸塩は、高用量投与時に、一般症状の変化(ラット;30mg/kg以上、s.c.)、抗眼瞼下垂作用(マウス;3mg/kg以上、s.c.)、呼吸促進作用(麻醉イヌ;3mg/kg以上、s.c.)、浸潤性局所麻酔作用(モルモット;1%以上、皮内投与)、一部の摘出平滑筋標本(*in vitro*)に対して弱い収縮作用(10 μ M以上)を示した以外、ほとんど作用を示さなかった。

主要代謝物であるインドール酢酸体は、高用量投与時において、四肢筋の緊張に若干の変化(マウス、ラット;0.1mg/kg、i.v.)を示した以外、呼吸・循環器系、平滑筋等にはほとんど作用を示さなかった。

以上の結果からスマトリプタンコハク酸塩は、高用量投与時のみ軽微な作用を示した。

※本剤は皮下専用である。

毒性

① 単回投与毒性(ラット、イヌ)^{34)、35)}

LD₅₀ (mg/kg/日)

投与経路	動物種		イヌ
	雄	雌	
皮下	1200	1400	>100
経口	>2100	>2100	>500
静脈内	30.8	35.4	—

② 反復投与毒性(ラット、イヌ)^{36)~39)}

(1) ラット6週間皮下投与試験(1.0、9.0、81mg/kg/日)

高用量群を中心にスマトリプタンコハク酸塩の薬理学的作用あるいは投与検体の刺激性に基づく四肢の紅潮、極度の緊張状態、啼鳴、投与部位の炎症性変化がみられた。また、高用量群で投与部位の炎症性変化と関連する軽度な臨床検査値の変動がみられた。無毒性量は9.0mg/kg/日と判断された。

(2) ラット28週間皮下投与試験(1.0、8.0、64mg/kg/日)

高用量群を中心に、一過性の四肢の紅潮、投与中の啼鳴あるいは緊張状態、投与部位の炎症性変化がみられた。また、高用量群で投与部位の炎症性変化と関連する軽度な臨床検査値の変動がみられた。無毒性量は8.0mg/kg/日と判断された。

(3) イヌ1ヵ月皮下投与試験(1.6、3.6、8.0mg/kg/日)

全投与群において投与に対する不快症状(もがき、咆哮等)、散瞳が、また、高用量群を中心に興奮行動、一時的な体重減少がみられた。無毒性量は3.6mg/kg/日と判断された。

(4) イヌ6ヵ月皮下投与試験(1.0、3.5、12mg/kg/日)

全投与群において投与に対する不快症状(もがき、咆哮、投与部位の引っ掻き等)、投与部位の硬化、肥厚がみられ、中・高用量群の投与初期において体重の減少がみられた。また、高用量群で投与部位の炎症性変化と関連する軽度な臨床検査値の変動がみられた。無毒性量は1.0mg/kg/日と判断された。

③ 生殖発生毒性(ラット、ウサギ)^{40)~43)}

(1) ラットを用いた受胎能および一般生殖能試験(1.0、9.0、60mg/kg/日、1日1回皮下投与)ならびに周産期および授乳期投与試験(1.0、9.0、81mg/kg/日、1日1回皮下投与)において、親動物の高用量群に投与検体の刺激に基づく不快症状および投与部位の損傷がみられたが、その生殖能力ならびに次世代の発生・発育・生殖能力に影響はみられなかった。

(2) ラットおよびウサギを用いた器官形成期投与試験(ラット;10、20、40、80mg/kg/日、ウサギ;0.5、2、8mg/kg/日、1日1回皮下投与)では、ウサギにおいて中・高用量群の親動物に体重減少がみられたが、いずれの動物種にも胚および胎児への影響はみられなかった。

④ 遺伝毒性^{44)~46)}

微生物を用いた遺伝子突然変異試験、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験ならびにラットを用いた小核試験により検討した結果、いずれの試験においても陰性で変異原性を認めなかった。

⑤ がん原性(マウス、ラット)^{47)、48)}

経口投与によるマウス78週間がん原性試験(10、60、160mg/kg/日)、ラット104週間がん原性試験(10、40、160mg/kg/日)において、腫瘍を有する動物数、型別の腫瘍の発生状況に影響はみられず、がん原性はないものと判断された。

⑥ その他の毒性

(1) 抗原性(モルモット、ウサギ)⁴⁹⁾

①モルモットにおける能動性全身アナフィラキシー(ASA)試験および受動性皮膚アナフィラキシー(PCA)試験により検討した結果、抗原性は認められなかった。

②ウサギを用いた試験においては、全期間を通じて陽性反応は認められなかった。

(2) 代謝物の毒性(ラット)⁵⁰⁾

スマトリプタンコハク酸塩のヒトにおける主代謝物であるインドール酢酸体のラット単回静脈内投与試験(50mg/kg)の結果、その急性毒性はスマトリプタンコハク酸塩と比較して、明らかに弱いものであった。

製剤の安定性

① イミグラン注3⁵¹⁾

試験	保存条件*		保存形態	保存期間	結果 測定項目:性状、確認試験、pH、浸透圧比、 類縁物質、無菌試験、含量、エンドトキシン試験
	温度	光			
長期保存試験	25℃	暗所	無色 ガラスアンプル 窒素置換	36ヵ月	類縁物質量の増加傾向(規格内)を認めた。 その他の測定項目は変化なし。
加速試験	40℃	暗所	無色 ガラスアンプル 窒素置換	6ヵ月	類縁物質量の増加傾向(規格内)を認めた。 その他の測定項目は変化なし。
苛酷試験	温度	30℃	無色 ガラスアンプル 窒素置換	24ヵ月	含量の低下傾向および類縁物質量の増加 傾向(いずれも規格内)を認めた。 その他の測定項目は変化なし。
		50℃	無色 ガラスアンプル 窒素置換	3ヵ月	含量の低下傾向および類縁物質量の増加 傾向(いずれも規格内)を認めた。 その他の測定項目は変化なし。
	光**	室温 (1~30℃)	室内光 (約1000lx)	無色 ガラスアンプル 窒素置換	3ヵ月

* : イミグラン注3はアンプル(密封容器)であるため、湿度条件を除外。 ** : 確認試験、浸透圧比、無菌試験およびエンドトキシン試験は未実施。

② イミグランキット皮下注3mg⁵²⁾

試験	保存条件			包装形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60% RH	暗所	カートリッジ パック	36ヵ月	測定開始時と比較して、類縁物質総量 が1.4~1.5%増加した。その他の測定 項目は変化なし。	
加速試験	40℃	75% RH	暗所	カートリッジ パック	6ヵ月	測定開始時と比較して、類縁物質総量 が1.3~1.5%増加した。その他の測定 項目は変化なし。	
苛酷試験	温度	50℃	—	暗所	カートリッジ パック	3ヵ月	測定開始時と比較して、含量が3%低 下し、類縁物質総量が3.9%増加した。 その他の測定項目は変化なし。
	シリンジ	総照度:3万lx・hr 総近紫外放射エネルギー: 5W・h/m ²	曝光により、測定開始時と比較して含 量が4%低下し、類縁物質総量が4.0% 増加した。				
	シリンジ	総照度:12万lx・hr 総近紫外放射エネルギー: 20W・h/m ²	曝光により、測定開始時と比較して含 量が15%低下し、類縁物質総量が 13.4%増加した。				
シリンジ	総照度:30万lx・hr 総近紫外放射エネルギー: 50W・h/m ²	曝光により、測定開始時と比較して含 量が26%低下し、類縁物質総量が 23.0%増加した。					

— : 規定せず

関連情報

	イミグラン注3	イミグランキット皮下注3mg	
医薬品承認番号	21200AMZ00018	21900AMX01749000	
医療機器承認番号	—	医薬品ベン型注入器	21900BZX00731000
		針付プレフィル用シリンジ	21900BZX00819000
承認年月日	2000年1月18日	2007年10月17日	
薬価基準収載年月日	2000年4月14日	2007年12月21日	
販売開始年月日	2000年4月14日	2008年2月25日	
国際誕生	1991年4月	1991年4月	
再審査結果	2009年12月	—	

本資材は「医療用医薬品製品情報概要記載要領」に則り作成しています。

取り扱い上の注意

	イミグラン注3	イミグランキット皮下注3mg
規制区分	劇薬 処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)	
貯法	室温保存、遮光 (本剤は包装開封後も遮光袋に 入れて保存すること。)	室温保存、遮光 (本剤はカートリッジパックによって 遮光されている。)
使用期限	包装に表示	
特記事項	—	本剤には注射針がついているため、 誤刺や感染防止に留意し、安全な 方法で廃棄すること。

包装

イミグラン注3(1mL) : 2アンプル

イミグランキット皮下注3mg(0.5mL) : 2シリンジ

- 1) Cephalgia, 8 (Suppl.7), 9, 12-17, 19-73, 75-92 (1988)
- 2) 田崎義昭ほか：臨床医薬, 9, 1077-1093 (1993)
- 3) 田崎義昭ほか：臨床医薬, 9, 1095-1106 (1993)
- 4) 檀健二郎ほか：臨床成人病, 24, 123-130 (1994)
- 5) 田崎義昭ほか：臨床医薬, 9, 1897-1909 (1993)
- 6) 檀健二郎ほか：臨床成人病, 24, 251-257 (1994)
- 7) 田崎義昭ほか：臨床医薬, 9, 1911-1923 (1993)
- 8) 坂井文彦ほか：臨床医薬, 16, 283-300 (2000)
- 9) 坂井文彦ほか：臨床医薬, 16, 301-323 (2000)
- 10) 福内靖男ほか：臨床医薬, 24, 809-824 (2008)
- 11) 承認審査資料
- 12) 海老原昭夫ほか：臨床医薬, 9, 767-776 (1993)
- 13) 承認審査資料
- 14) 社内資料
- 15) 江角凱夫ほか：基礎と臨床, 27, 3063-3087 (1993)
- 16) 江角凱夫ほか：基礎と臨床, 27, 3089-3106 (1993)
- 17) 社内資料
- 18) Lance, J.W., et al.: Cephalgia, 9 (Suppl.9), 7-13 (1989)
- 19) Moskowitz, M.A.: Trends Pharmacol Sci, 13, 307-311 (1992)
- 20) Hardebo, J.E.: Headache, 31, 91-106 (1991)
- 21) McCarthy, B.G., et al.: Headache, 29, 420-422 (1989)
- 22) 社内資料
- 23) Connor, H.E., et al.: Br J Pharmacol, 96, 379-387 (1989)
- 24) Humphrey, P.P.A., et al.: Cephalgia, 9 (Suppl.9), 23-33 (1989)
- 25) Parsons, A.A., et al.: Br J Pharmacol, 96, 434-449 (1989)
- 26) Jansen, I., et al.: Cephalgia, 12, 202-205 (1992)
- 27) Connor, H.E., et al.: Eur J Pharmacol, 161, 91-94 (1989)
- 28) Kobari, M.: Clin Neurosci, 6, 768-771 (1988)
- 29) Goadsby, P.J., et al.: Ann Neurol, 28, 183-187 (1990)
- 30) Goadsby, P.J., et al.: Ann Neurol, 33, 48-56 (1993)
- 31) Buzzi, M.G., et al.: Neuropharmacology, 30, 1193-1200 (1991)
- 32) 島田瞭ほか：実中研・前臨床研究報, 19, 107-148 (1993)
- 33) 社内資料
- 34) 内海啓介ほか：薬理と治療, 21, 2059-2064 (1993)
- 35) 小林和雄ほか：薬理と治療, 21, 2065-2070 (1993)
- 36) 社内資料
- 37) 社内資料
- 38) 社内資料
- 39) 社内資料
- 40) Flunk, P.A.ほか：薬理と治療, 22, 3831-3847 (1994)
- 41) 社内資料
- 42) 社内資料
- 43) Secker, R.C.ほか：薬理と治療, 22, 3863-3875 (1994)
- 44) 社内資料
- 45) 社内資料
- 46) 社内資料
- 47) 社内資料
- 48) 社内資料
- 49) 社内資料
- 50) 社内資料
- 51) 社内資料
- 52) 承認審査資料

イミグランキット皮下注3mgの使用法

片頭痛・群発頭痛の頭痛発現時に、自己注射で1回皮下投与すること

※イミグランキット皮下注3mgの「重要な基本的注意」(一部抜粋)

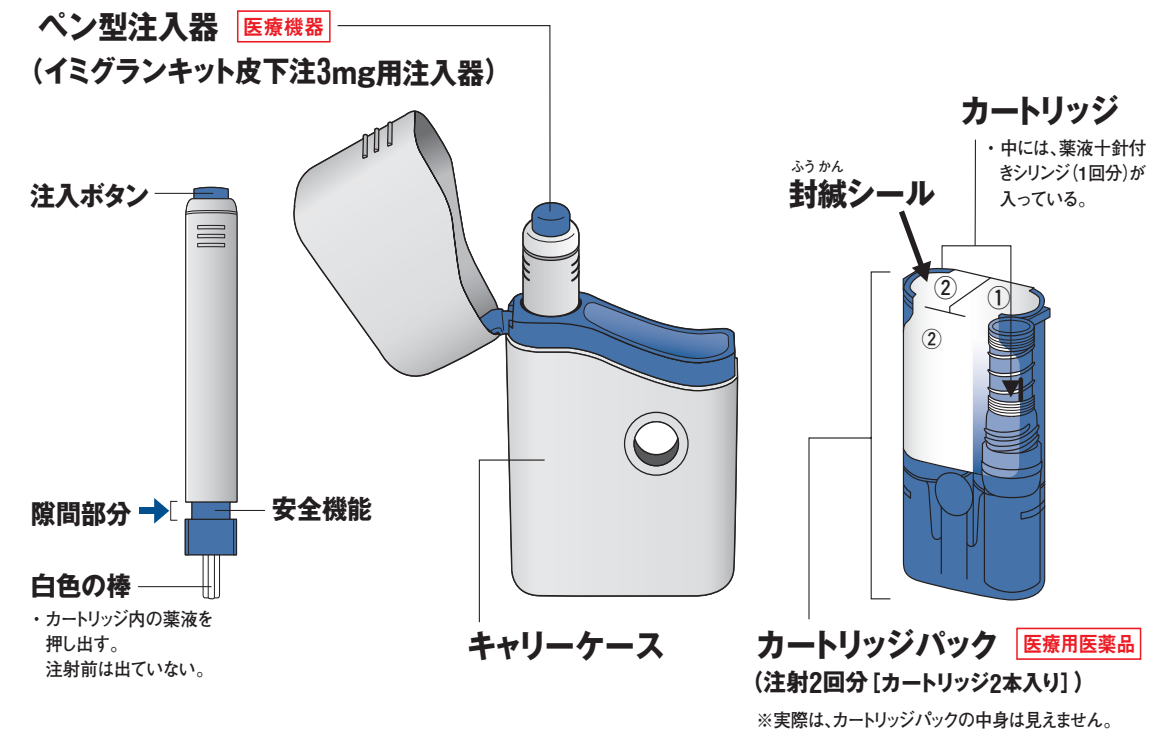
- (1) 本剤の自己投与の適用にあたっては、患者自らが適切に使用可能と医師が判断した患者に対してのみ交付すること。
- (2) 患者に本剤を交付する際には、使用方法等の患者教育を十分に行い、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明すること。また自己注射後何らかの異常があればすぐに医師の指示を仰ぐよう患者を指導すること。

※イミグランキット皮下注3mgの「適用上の注意」

- (1) 患者には本剤に添付の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- (2) 必ず専用のペン型注入器(イミグランキット皮下注3mg用注入器)を用いること。
- (3) カートリッジパック上部の封緘シールがはがれている場合、そのシリンジは使用しないこと。
- (4) 本剤は滅菌済みであるため、カートリッジパックから取り出した後は、速やかに使用すること。
- (5) 使用済みの本剤を誤って再使用することのないよう注意すること。

I. 各部の名称

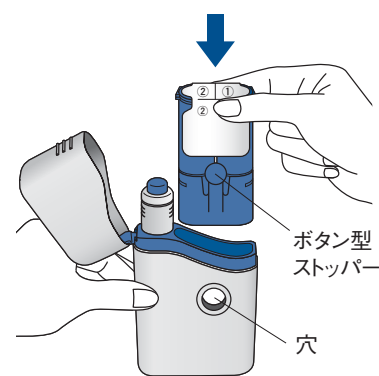
本剤を正しく使用するため、各部の機能について理解いただくことが大切です。ご使用になる前に必ずお読みください。



注意事項

1. 注射時以外は、「注入ボタン」を押さないよう注意すること。
2. 「白色の棒」が出たままカートリッジを取りつくと、注射する前に薬液が噴き出してしまうため、「白色の棒」が出ていないことを必ず確認すること。
3. キャリーケースとペン型注入器は繰り返し使用するため、廃棄しないこと。

II. まず、新しいカートリッジパックをキャリアケースにセットする



- キャリーケースのふたを開け、新しいカートリッジパック (青色) をセットする*。
- 本剤を使用しないときは、キャリアケースのふたは閉めておく。

★注意事項

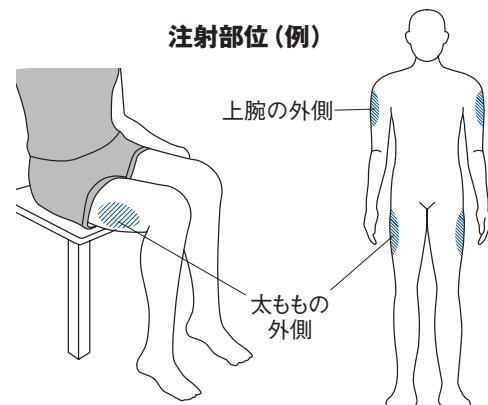
- ・ カートリッジパックをキャリアケースにセットする前に「封緘シール」をはがさないこと。
- ・ 練習用カートリッジパック (灰色) を入れないこと。

※ キャリーケースの両側面の穴からカートリッジパックのボタン型ストッパーが見えたら、正しくセットされている。

III. 注射の準備 (カートリッジの取り付け)

この操作は注射直前に行うこと

1. 注射部位の消毒

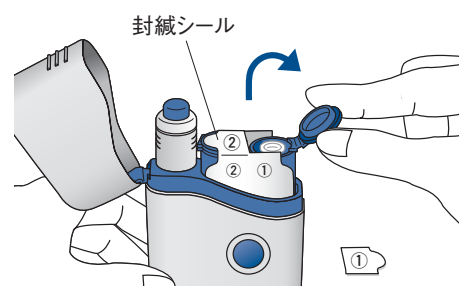


- 注射部位を消毒する。

★注意事項

1. 本剤は皮下注射で行うこと。
2. 注射する部位は、医師の指示に従うこと。

2. カートリッジパックの開封

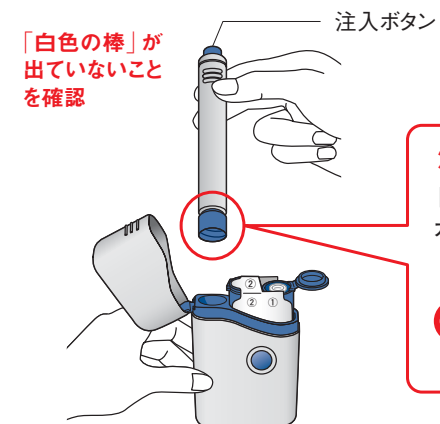


- キャリーケースのふたを開ける。
- カートリッジパックの使用する方の「封緘シール」をはがし*、ふたを中央から外側に開ける。
※ 封緘シールの①から使用すること。

★使用済みカートリッジ 誤使用防止のための注意事項

1. 一度に、①②両方の「封緘シール」をはがさないこと。
2. 開封したカートリッジの「封緘シール」は完全にはがすこと。
3. 「封緘シール」が破損、もしくはないカートリッジは使用しないこと。

3. ペン型注入器の取り出し



- 「注入ボタン」を押さないよう注意*しながら、キャリアケースからペン型注入器を取り出す。
- ペン型注入器の下端から「白色の棒」が出ていないことを必ず確認する。

注意

「白色の棒」が出ている場合は、「白色の棒」が出ている場合は、カートリッジを取りつけないこと。

● 「白色の棒」が出ている場合 キャリーケースに戻し、「カチッ」という音がするまで押し込んだ後に取り出し、再度「白色の棒」が出ていないことを確認する。



※ 「注入ボタン」を押すと、「白色の棒」が出ることもある。

4. カートリッジの装着



- 開封したカートリッジパックにペン型注入器をまっすぐ挿入した後、時計回りに止まるまで回す (約半回転*)。
- この操作で、カートリッジが取り付けられる。

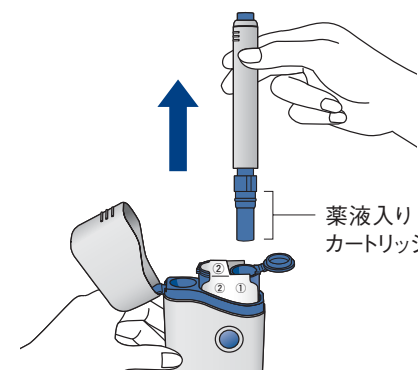
★「注入ボタン」に関する注意事項

「注入ボタン」に指をかけた後、押しすぎないこと。

※ ペン型注入器を必要以上に強く回転させないこと。ペン型注入器の「隙間部分」がスライドしなくなるおそれがある。

IV. 注射する

5. カートリッジの取り出し



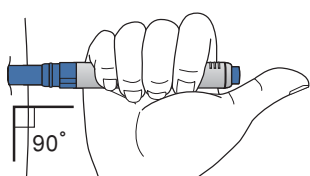
- 「注入ボタン」を押さないよう注意*しながら、カートリッジを取りつけたペン型注入器を、少し力を入れてまっすぐに上に引き上げて取り出す。

★カートリッジ使用に関する注意事項

1. カートリッジパックから一度取り出したカートリッジは、注射前にカートリッジパックやキャリアケースの中に戻さないこと。(本剤は滅菌済みであるため、カートリッジパックから取り出した後は、速やかに使用すること)
2. 戻した場合は、注射針が破損したり、正しく投与できなくなるおそれがあるため、そのカートリッジは使用しないこと。
3. カートリッジには注射針が入っているので、先端を顔に向けていないこと。

使用手順

6. 注射準備

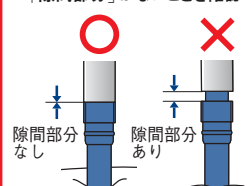


- 「注入ボタン」から指をはずした状態で、ペン型注入器をしっかり握る。
- ペン型注入器の先端を、注射部位に垂直に強く押し当てる。

7. 注射

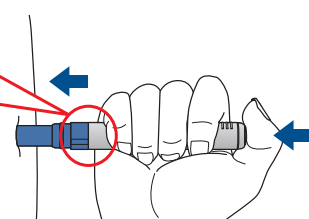
注意

注入ボタンを押すときは、ペン型注入器をしっかり押し当て、「隙間部分」がないことを確認



注射部位への押し当てが弱く、「隙間部分」がある場合は、「注入ボタン」を押しても注射できないことがある。

しっかり押し当て「隙間部分」をなくす



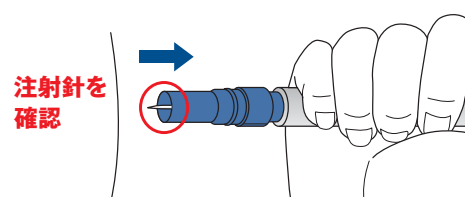
5秒間待つ
(ゆっくり5まで数える)

- ペン型注入器をしっかり注射部位に押し当てる。
- 「隙間部分」がない状態で、“バチン”という音がするまで「注入ボタン」を押し、そのまま5秒間待つ。

★注射時における注意事項

1. 「注入ボタン」を押すと、“バチン”という音がして注射針が注射部位に刺し、自動的に注射液が注入される。
2. ペン型注入器は、すぐには注射部位から離さないこと(注射液の一部が漏れるおそれがあるため)。ただし、もし注射液が漏れても、2本目の注射はしないこと。

8. 注射針を引き抜く

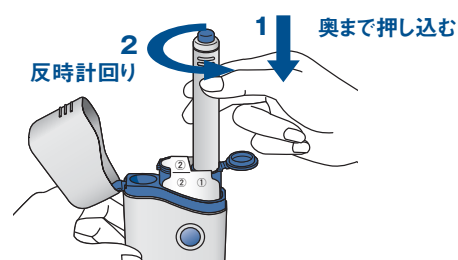


- ペン型注入器をゆっくり注射部位から離し、注射針を抜く。

★ペン型注入器の先端から、注射針が出ていない場合

この場合、注射は完了していないため、6からやり直すこと。(注射後は、ペン型注入器の先端から注射針が出ているため注意すること。注射針には触らないこと。)

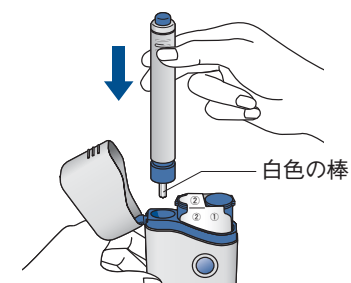
9. カートリッジの取り外し



- ペン型注入器をただちにカートリッジパックに戻し、奥までしっかり押し込む。
- ペン型注入器から使用済みのカートリッジが外れるまで、反時計回りに回す。

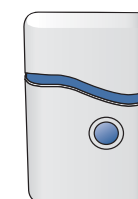
⚠ ペン型注入器の先端から注射針が出ているため、注意すること。

10. 「白色の棒」のリセット



- ペン型注入器を引き上げ、使用済みカートリッジのふたを、安全のためにしっかり閉める。
- ペン型注入器をキャリアケースに戻し、“カチッ”という音がするところまで、しっかり押し込む。この操作によって、「白色の棒」がリセットされ、ペン型注入器を次回使用するための準備ができる。

11. 片付け



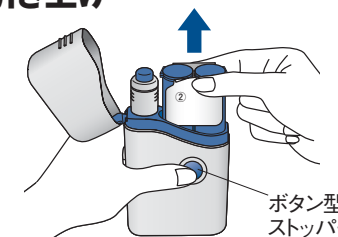
- 次に本剤を使用するときまで、キャリアケースのふたは閉めておく。

★カートリッジを2本とも使い終わった場合

誤使用を避けるため、キャリアケースからカートリッジパックを速やかに取り出し、正しく廃棄しておくこと。

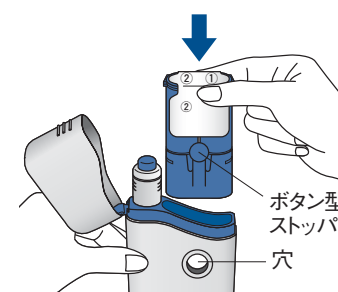
V. 新しいカートリッジパックに交換する

1. 使用済みカートリッジパックの引き上げ



- キャリアケースのふたを開け、キャリアケースの両側面にある青い「ボタン型ストッパー」を両方とも内側に押し込みながら、使用済みカートリッジパックを引き上げて取り出す。

2. 新しいカートリッジパックのセット



- 新しいカートリッジパックをキャリアケースにセットし、キャリアケースのふたを閉める。

「封緘シール」が破損、もしくはないカートリッジは、使用しないこと。

トラブルとその対処法

	トラブル	対処法
カートリッジパックをキャリアケースにセットする		
1	カートリッジパックがキャリアケースに入らない	カートリッジパックの上下が逆になっていませんか？ ➡封緘シールが貼ってある方を上にしてキャリアケースにセットしてください。
注射の準備をする(カートリッジの取り付け)		
2	2本目のカートリッジの封緘シールを開封した後、どちらのカートリッジを開封したのかわからなくなった	封緘シールにはどちらのカートリッジを開封したか確認できるよう、封緘シールの上部とカートリッジパック本体にカートリッジごとに①、②と番号がついています。封緘シールをはがした後で、どちらのカートリッジかわからなくなったときには切り取った封緘シールの番号とカートリッジパック本体の番号を確認してください。
3	カートリッジパックのふたが取れてしまった(接続部が切れた)	取れたカートリッジパックのふたは捨てないで、使用済みカートリッジをカートリッジパックに戻した際に、このふたでしっかりと閉じてください。
4	開封したカートリッジパックにペン型注入器が入らない	カートリッジパックのふたがペン型注入器の隙間部分に引っかかっていませんか？ ➡カートリッジパックのふたをしっかりと開いてからペン型注入器を挿入してください。
5	ペン型注入器の下端から白色の棒が出ている(III-3)	ペン型注入器をキャリアケースに戻し、“カチッ”という音がするまで押し込んだ後に取り出し、再度白色の棒が出ていないことを確認してください。
6	ペン型注入器にカートリッジを取りつけられない	ペン型注入器を反対に回していませんか？ ➡時計回りに止まるまで回してください。
7	カートリッジを取りつけたペン型注入器をキャリアケースから引き上げた途端に、薬液が噴き出した	このカートリッジはもう使用できませんので、注射針に注意しながら、IV-9~10の操作をしてカートリッジパックに戻し、新しいカートリッジを使用してIII-2の操作からもう一度行ってください。なお、その際は以下のことに注意してください。 ・カートリッジを取りつける前にペン型注入器から白色の棒が出ていないことを確認しましたか？(III-3) ➡白色の棒が出たままのペン型注入器に、カートリッジを取りつけてしまうと、注射する前に薬液がすべて噴き出してしまいます。カートリッジを取りつける前に、白色の棒が出ていないことを必ず確認してください。 ・カートリッジを取りつけるときに注入ボタンを押していませんか？(III-4、IV-5) ➡注射するときまで、注入ボタンを押さないでください。
注射する		
8	注入ボタンを押しても、注射できない ㊦パチンという音がしない(IV-7) ㊦注入ボタンを押した後、ペン型注入器を注射部位から離れたが、針が出ていない(IV-8)	㊦、㊦ともに注射できていません。IV-6の操作からもう一度行ってください。その際は以下のことに注意してください。 ・注射部位にペン型注入器を隙間部分がなくなるまでしっかり押し当てたままの状態、注入ボタンを押してください。注入ボタンを押すことによりペン型注入器が押し戻され隙間があいてしまうことがありますので、隙間部分に注意してしっかり押し当ててください。 ・注射部位は、上腕の外側より太ももの外側の方が安定して注射できる場合があります。
9	使用済みカートリッジをカートリッジパックに戻したが、ペン型注入器からはずれない	ペン型注入器を反対に回していませんか？ ➡奥までしっかり押し込んだ後に、反時計回りに回してください。
10	キャリアケースのふたが閉まらない	ペン型注入器をキャリアケースの所定の位置まで挿入しましたが、 ➡ペン型注入器をカチッという音がするところまでしっかり押し込んでください。
カートリッジパックを交換する		
11	使用済みのカートリッジパックが取り出せない	キャリアケースの両側面にある青いボタン型ストッパーを両方とも内側に押し込みながら、使用済みのカートリッジパックを引き上げて取り出してください。

本剤は、脳血管障害などの器質的疾患に起因する頭痛や緊張型頭痛には効果がありません。片頭痛の確定診断をせずに本剤を投与することは、効果がないばかりか、頭痛の原因となる器質的疾患に対する治療を遅らせることになり、非常に危険です。

従って、今までに片頭痛との診断が確定していない患者や、片頭痛と診断されたことはあるものの、片頭痛に通常みられる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者では、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、必ず片頭痛または群発頭痛であることを確認してから投与してください。

器質的疾患を疑う頭痛

以下の症状がみられたときは器質的疾患による頭痛の可能性がありますので、**本剤の投与を見合わせ、早急に専門医にご相談ください。**

1. 今までにない強い頭痛

- 突発する激しい頭痛 → くも膜下出血、脳出血 等
- 急性に進行する頭痛 → 髄膜炎、脳炎、急性副鼻腔炎 等
- 徐々に増悪する頭痛 → 脳腫瘍、慢性硬膜下出血、脳膿瘍、結核性髄膜炎 等

2. 発熱がある

- 髄膜炎、脳炎、脳膿瘍、側頭動脈炎、脳静脈洞血栓症 等

3. 神経徴候を伴う

- 髄膜刺激徴候のあるもの → くも膜下出血、髄膜炎・脳炎 等
- うっ血乳頭のあるもの → 脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、髄膜炎・脳炎、高血圧性脳症 等
- 局所神経徴候を伴うもの → 脳血管障害、脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、脳炎 等
- けいれんを伴うもの → 脳血管障害、脳腫瘍、脳炎、高血圧性脳症 等
- 意識障害のあるもの → 脳血管障害、脳腫瘍、脳炎、慢性硬膜下血腫、高血圧性脳症 等

海外での報告

器質的疾患により頭痛がおこった患者が片頭痛と誤診されて、スマトリブタン(注射剤)が投与され重篤な転帰に至ったという報告を以下に示します。

No.	性年齢	投与量 投与期間	副作用の経過・処置
1	F 22	6mg(注射) 2回	<p>上矢状静脈洞血栓症にスマトリブタンを投与した症例である。 2か月にわたり進行性前頭部・耳介後部部の持続性頭痛が発現していた。 使用していた経口避妊薬を中止したが霧視が発現し、うっ血乳頭が認められた。偽脳腫瘍と診断をうけ、アセタゾラミド、デキサメタゾンで治療されたが改善しなかった。</p> <p>1回目投与 投与1時間後 2回目投与4分後</p> <p>頭部MRIでは正常であったため(避及的には上矢状静脈洞血栓症が示された)、非典型的片頭痛と誤診され、スマトリブタン注を皮下投与されたが改善しなかった。 2回目の皮下投与(6mg)される。 右側の腕、顔面に刺痛と麻痺を感じ、続いて言語が不明瞭になり、右不全麻痺が発現し、不全麻痺発現から24時間後に入院。 検査により、うっ血乳頭、右第Ⅶ神経の麻痺、構音障害、右不全麻痺が明らかになった。 全身強直性間代性けいれんが発現し、フェニトインで治療。 頭部、血管MRIにより、左前頭頭頂部に皮質梗塞及び上矢状静脈洞血栓が認められた。</p> <p>1ヵ月後 ヘパリン、ワーファリンで治療、1ヵ月後の神経学的検査では正常。</p>

[Cavazos, J.E., et al.: Lancet, 343, 1105-1106 (1994)]

国際頭痛学会による片頭痛の分類^{注)}

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 1.1 前兆のない片頭痛 1.2 前兆のある片頭痛 <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの 1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの 1.2.3 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの 1.2.4 家族性片麻痺性片頭痛 1.2.5 孤発性片麻痺性片頭痛 1.2.6 脳底型片頭痛 1.3 小児周期性症候群(片頭痛に移行することが多いもの) <ul style="list-style-type: none"> 1.3.1 周期性嘔吐症 1.3.2 腹部片頭痛 1.3.3 小児良性発作性めまい | <ul style="list-style-type: none"> 1.4 網膜片頭痛 1.5 片頭痛の合併症 <ul style="list-style-type: none"> 1.5.1 慢性片頭痛 1.5.2 片頭痛発作重積 1.5.3 遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの 1.5.4 片頭痛性脳梗塞 1.5.5 片頭痛により誘発される痙攣 1.6 片頭痛の疑い <ul style="list-style-type: none"> 1.6.1 前兆のない片頭痛の疑い 1.6.2 前兆のある片頭痛の疑い 1.6.5 慢性片頭痛の疑い |
|---|--|

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

国際頭痛学会による片頭痛診断基準^{注)}

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

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

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

国際頭痛学会による群発頭痛診断基準^{注)}

- 3.1 群発頭痛**
- A. B～Dを満たす発作が5回以上ある
 - B. 未治療で一側性の重度～極めて重度の頭痛が、眼窩部、眼窩上部または側頭部のいずれか1つ以上の部位に、15～180分間持続する
 - C. 頭痛と同側に少なくとも以下の1項目を伴う
 - 1. 結膜充血または流涙(あるいはその両方)
 - 2. 鼻閉または鼻漏(あるいはその両方)
 - 3. 眼瞼浮腫
 - 4. 前頭部および顔面の発汗
 - 5. 縮瞳または眼瞼下垂(あるいはその両方)
 - 6. 落ち着きがない、あるいは興奮した様子
 - D. 発作頻度は1回/2日～8回/日である
 - E. その他の疾患によらない
- 3.1.1 反復性群発頭痛**
- A. 3.1「群発頭痛」の診断基準A～Eを満たす発作がある
 - B. 7～365日間続く群発期が、1ヵ月以上の寛解期をはさんで2回以上ある
- 3.1.2 慢性群発頭痛**
- A. 3.1「群発頭痛」の診断基準A～Eを満たす発作がある
 - B. 1年を超えて発作が繰り返され、寛解期がないか、または寛解期があっても1ヵ月未満である

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