



## [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<sub>1B/1D</sub>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<sub>1B/1D</sub>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<sup>®</sup>点鼻液20

IMIGRAN<sup>®</sup> Nasal Spray スマトリブタン点鼻液

グラクソ・スミスクライン株式会社

製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

グラクソ・スミスクラインの製品に関するお問い合わせ・資料請求先  
TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00 / 土日祝日および当社休業日を除く)  
FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル

|                       |    |                  |    |
|-----------------------|----|------------------|----|
| 開発の経緯                 | 2  | 排泄               | 20 |
| 特徴                    | 3  | その他の薬物速度論的パラメータ  | 20 |
| Drug Information      | 4  | 非臨床試験に関する事項      | 21 |
| 禁忌                    | 4  | スマトリプタンの作用機序     | 21 |
| 組成・性状                 | 4  | 効力を裏付ける薬理試験      | 23 |
| 有効成分に関する理化学的知見        | 4  | 血管に対する作用         | 23 |
| 効能・効果                 | 5  | 三叉神経に対する作用       | 26 |
| 用法・用量                 | 5  | 麦角アルカロイドとの比較     | 27 |
| 使用上の注意                | 5  | 一般薬理             | 28 |
| 相互作用                  | 8  | 毒性               | 29 |
| 併用禁忌                  | 8  | 製剤学的事項           | 30 |
| 併用注意                  | 8  | 製剤の安定性           | 30 |
| 臨床成績に関する事項            | 9  | 使用方法             | 31 |
| 第Ⅱ相用量反応試験：国内臨床試験      | 9  | イミグラン点鼻液20の使用法   | 31 |
| 第Ⅱ相用量反応試験：海外臨床試験      | 10 | 関連情報/取り扱い上の注意/包装 | 32 |
| 第Ⅲ相比較試験：国内臨床試験        | 13 | 関連情報             | 32 |
| 第Ⅲ相比較試験：海外臨床試験        | 15 | 取り扱い上の注意         | 32 |
| 12ヵ月間における片頭痛発現時投与試験   | 17 | 包装               | 32 |
| 臨床試験及び使用成績調査での副作用発現状況 | 18 | イミグラン適正使用にあたって   | 33 |
| 薬物動態                  | 19 | 器質的疾患を疑う頭痛       | 33 |
| 吸収                    | 19 | 片頭痛の分類           | 34 |
| 分布                    | 20 | 片頭痛の診断基準         | 34 |
| 代謝                    | 20 |                  |    |

イミグラン(一般名:スマトリプタン)は、英国グラクソ・スミスクライン社が開発した5-HT<sup>注1)</sup><sub>1B</sub>受容体及び5-HT<sub>1D</sub>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-HT<sub>1</sub>受容体、さらには5-HT<sub>1B</sub>受容体及び5-HT<sub>1D</sub>受容体(以下、5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体とする)であることが解明されました。5-HT<sub>1B/1D</sub>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<sup>注2)</sup>などの放出にもこの5-HT<sub>1B/1D</sub>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<sub>1B/1D</sub>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が片頭痛に対して承認され、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

## イミグラン点鼻液 20 の特徴

1. 本邦初の点鼻タイプの片頭痛治療薬。
2. 鼻腔内投与により、速やかに片頭痛を改善します。(9~16頁)
3. 悪心・嘔吐を伴う患者さんに適した剤形です。
4. イミグランは錠剤・点鼻液・注射剤・キット製剤の4剤形により、個々の患者さんの症状やニーズに合わせた片頭痛治療が可能です。
5. 臨床検査値異常を含む副作用の発現頻度は、2,615例中221例(8.45%)でした。

【承認時及び第5回安全性定期報告時】

主なものは、承認時までの調査(489例中)では、鼻症状(鼻炎、刺激感等)27例(5.5%)、咽喉頭症状(刺激感等)13例(2.7%)、身体各部の痛み10例(2.0%)、苦み10例(2.0%)、熱感8例(1.6%)、悪心・嘔吐8例(1.6%)、潮紅7例(1.4%)、倦怠感7例(1.4%)、眠気7例(1.4%)、めまい5例(1.0%)、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能検査値異常5例(1.0%)であり、使用成績調査(第5回安全性定期報告時:2,126例中)では、悪心・嘔吐20例(0.9%)でした。

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ます。

本剤の「効能・効果」「用法・用量」「効能・効果及び用法・用量に関連する使用上の注意」、「禁忌を含む使用上の注意」等につきましては4~7頁を、「副作用」の詳細につきましては18頁をご参照ください。

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では、本剤投与前に問診、診察、検査を十分にいき、必ず片頭痛であることを確認してから投与してください。

詳細は添付文書等をご参照ください。  
禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。

## 5-HT<sub>1B/1D</sub>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<sup>®</sup>点鼻液20

IMIGRAN<sup>®</sup> Nasal Spray スマトリプタン点鼻液

|            |                  |
|------------|------------------|
| 日本標準商品分類番号 | 87216            |
| 承認番号       | 21500AMY00075000 |
| 承認年月       | 2003年4月          |
| 薬価収載       | 2003年6月          |
| 販売開始       | 2003年6月          |
| 国際誕生       | 1991年4月          |
| 再審査期間      | 8年(2011年4月)      |

## 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<sub>1B/1D</sub>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

|                 |   |
|-----------------|---|
| 容量(1容器中)        | 0.1mL   |
| スマトリプタン含量(1容器中) | 20mg  |
| 添加物             | リン酸二水素カリウム、無水リン酸一水素ナトリウム、硫酸、水酸化ナトリウム            |
| pH              | 5.0~6.0   |
| 性状              | 定量噴霧式の点鼻液であり、噴霧するとき、微細な霧状となる。内容物は黄色~暗黄色澄明の液である。 |

## 有効成分に関する理化学的知見

一般名: スマトリプタン (Sumatriptan)

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

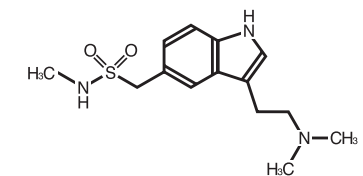
分子式: C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

分子量: 295.40

性状: 白色~微黄色の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点: 約174℃

分配係数(logP): -0.73(1-オクタノール/水)



## 効能・効果

片頭痛

### 効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準(34頁参照)により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。特に次のような患者は、くも膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるため、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。
- 1) 今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
  - 2) 片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者
- (2) 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと。

## 用法・用量

通常、成人にはスマトリプタンとして1回20mgを片頭痛の頭痛発現時に鼻腔内投与する。

なお、効果が不十分な場合には、追加投与をすることができ、前回の投与から2時間以上あけること。

ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。

### 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は頭痛発現時にのみ使用し、予防的には使用しないこと。
- (2) 本剤投与により全く効果が認められない場合は、その発作に対して追加投与をしないこと。このような場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認すること。
- (3) スマトリプタン製剤を組み合わせて使用す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) 点鼻液投与後に注射液あるいは錠剤を追加投与する場合には2時間以上
  - 2) 錠剤投与後に点鼻液を追加投与する場合には2時間以上
  - 3) 注射液投与後に点鼻液を追加投与する場合には1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

- (1) 本剤投与後、胸痛、胸部圧迫感等の一過性の症状(強度で咽喉頭部に及ぶ場合がある)があらわれることがある。このような症状が虚血性心疾患によると思われる場合には、以後の投与を中止し、虚血性心疾患の有無を調べるための適切な検査を行うこと。
- (2) 心血管系の疾患が認められない患者においても、重篤な心疾患が極めてまれに発生することがある。このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 片頭痛あるいは本剤投与により眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事させないよう十分注意すること。

### ※ 3. 相互作用

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

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

| 薬剤名等   | 臨床症状・措置方法   | 機序・危険因子   |
|--|---|---|
| エルゴタミン<br>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)<br>エルゴタミン誘導体含有製剤<br>ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩(ジヒデルゴット)<br>エルゴメリンマレイン酸塩(エルゴメリンF)<br>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 <sub>1B/1D</sub> 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 <sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬<br>ゾルミトリプタン(ゾーミッグ)<br>エレトリプタン臭化水素酸塩(レルパックス)<br>リザトリプタン安息香酸塩(マクサルト)<br>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 <sub>1B/1D</sub> 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 <sub>1/2</sub> )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<br>フルボキサミンマレイン酸塩<br>パロキセチン塩酸塩水和物<br>塩酸セルトラリン<br>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬<br>ミルナシプラン塩酸塩<br>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

承認時までの調査症例489例中、105例(21.5%)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、鼻症状(鼻炎、刺激感等)27例(5.5%)、咽喉頭症状(刺激感等)13例(2.7%)、身体各部の痛み10例(2.0%)、苦み10例(2.0%)、熱感8例(1.6%)、悪心・嘔吐8例(1.6%)、潮紅7例(1.4%)、倦怠感7例(1.4%)、眠気7例(1.4%)、めまい5例(1.0%)、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能検査値異常5例(1.0%)であった(承認時)。

使用成績調査2,126例中、116例(5.5%)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20例(0.9%)であった(第5回安全性定期報告時)。

(1) 重大な副作用

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

# 相互作用

## (2) その他の副作用

|                    | 1%以上  | 1%未満   | 頻度不明 <sup>注1)</sup>       |
|--------------------|-------|--|---------------------------|
| 過敏症 <sup>注2)</sup> |       | 蕁麻疹、発疹等の皮膚症状   |                           |
| 呼吸器                |       | 鼻炎(鼻汁、鼻閉、くしゃみ等)、刺激感(痛み、異和感等)・灼熱感、鼻出血   | 呼吸困難                      |
| 循環器                |       | 動悸、頻脈、低血圧  | 一過性の血圧上昇、徐脈、レイノー現象、虚血性大腸炎 |
| 消化器                | 悪心、嘔吐 |  |                           |
| 眼                  |       | 視野狭窄、暗点  | ちらつき、複視、眼振、一過性の視力低下       |
| 精神神経系              |       | 眠気、めまい、振戦、感覚障害(錯覚、しびれなどの感覚鈍麻等)   | ジストニア                     |
| 肝臓                 |       | 肝機能障害  |                           |
| その他                | 苦み    | 痛み <sup>注3)</sup> 、熱感 <sup>注3)</sup> 、重感 <sup>注3)</sup> 、ひっ迫感 <sup>注3)</sup> 、圧迫感 <sup>注3)</sup> 、倦怠感、脱力感、潮紅、冷感 <sup>注3)</sup> |                           |

発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果をあわせて算出した。

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) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]。

(2) 授乳中の婦人には本剤投与後12時間は授乳を避けさせること[皮下投与後にヒト母乳中へ移行することが認められている<sup>1)</sup>]。

## 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

投与方法：鼻腔内噴霧用のみ使用すること。

薬剤交付時：(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) 鼻汁、鼻閉のある患者では本剤を投与する前に鼻をかむよう指導すること。

なお、鼻症状のある患者における本剤の安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

※ 2010年11月改訂(第5版)

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<br>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)<br>エルゴタミン誘導体含有製剤<br>ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩(ジヒデルゴット)<br>エルゴメトリンマレイン酸塩(エルゴメトリンF)<br>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。<br>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 <sub>1B/1D</sub> 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 <sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬<br>ゾルミトリブタン(ゾーミグ)<br>エトレトリブタン臭化水素酸塩(レルバックス)<br>リザトリブタン安息香酸塩(マクサルト)<br>ナラトリブタン塩酸塩(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。<br>本剤投与後に他の5-HT <sub>1B/1D</sub> 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 <sub>1/2</sub> )が延長し、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増加するおそれがあるので、MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止2週間以内の患者には本剤を投与しないこと。      | MAO阻害剤により本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強される可能性が考えられる。                     |

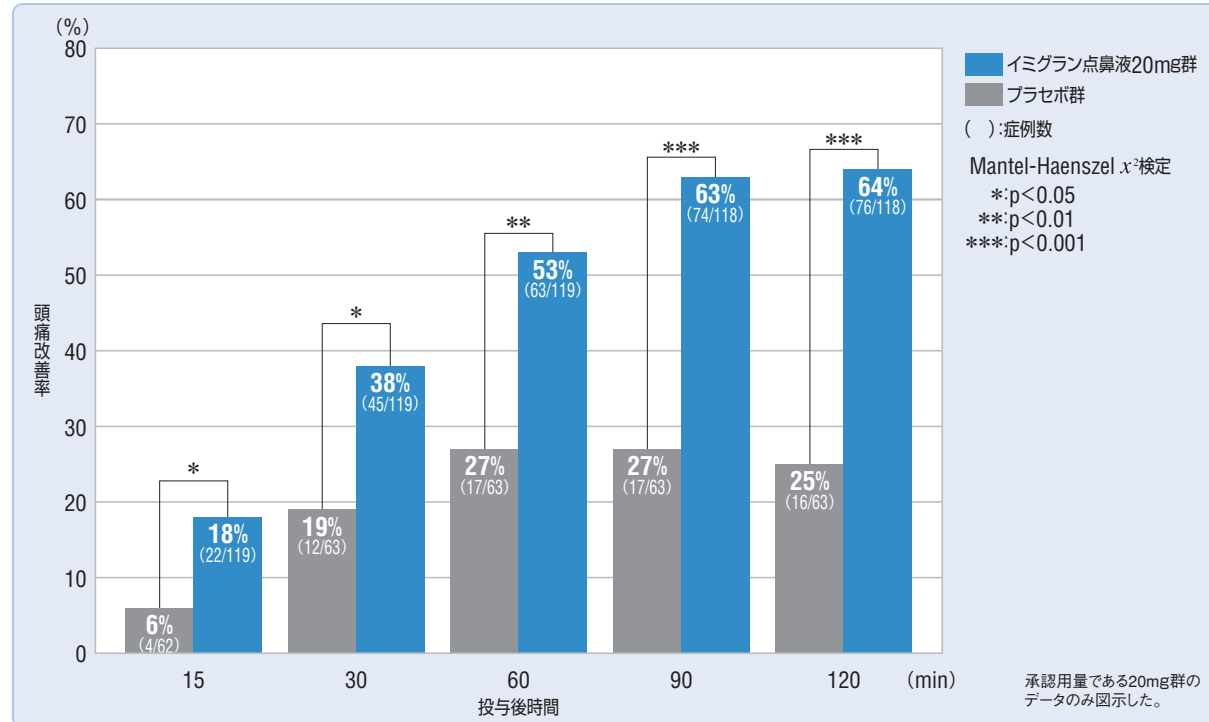
## 併用注意(併用に注意すること)

| 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<br>フルボキサミンマレイン酸塩<br>パロキセチン塩酸塩水和物<br>塩酸セルトラリン<br>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬<br>ミルナシプラン塩酸塩<br>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。  |



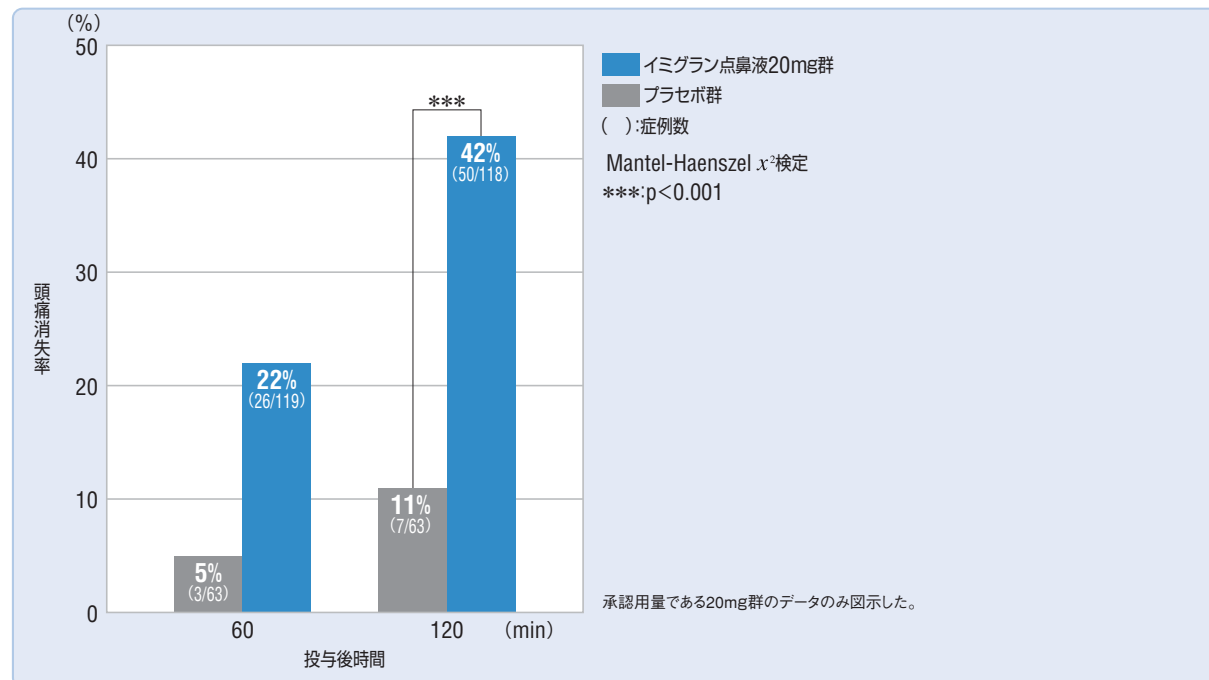
## ② 頭痛改善率の時間的推移

イミグラン点鼻液20mg群における頭痛改善率は、投与後経時的に上昇し、投与15分後以降すべての評価時間においてプラセボ群に比し有意に高い頭痛改善率を示した。



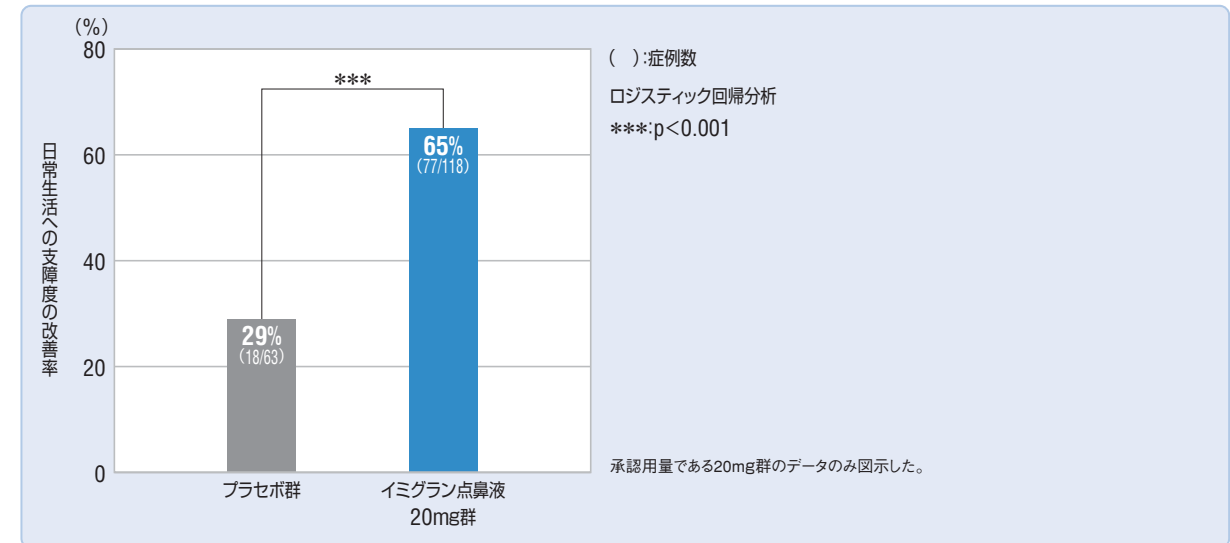
## ③ 頭痛消失率

イミグラン点鼻液20mg群における頭痛消失率(完全に痛みがなくなった(グレード0)の患者の割合)は投与後経時的に上昇し、投与120分後では42%であり、プラセボ群に比し有意に高い頭痛消失率を示した。



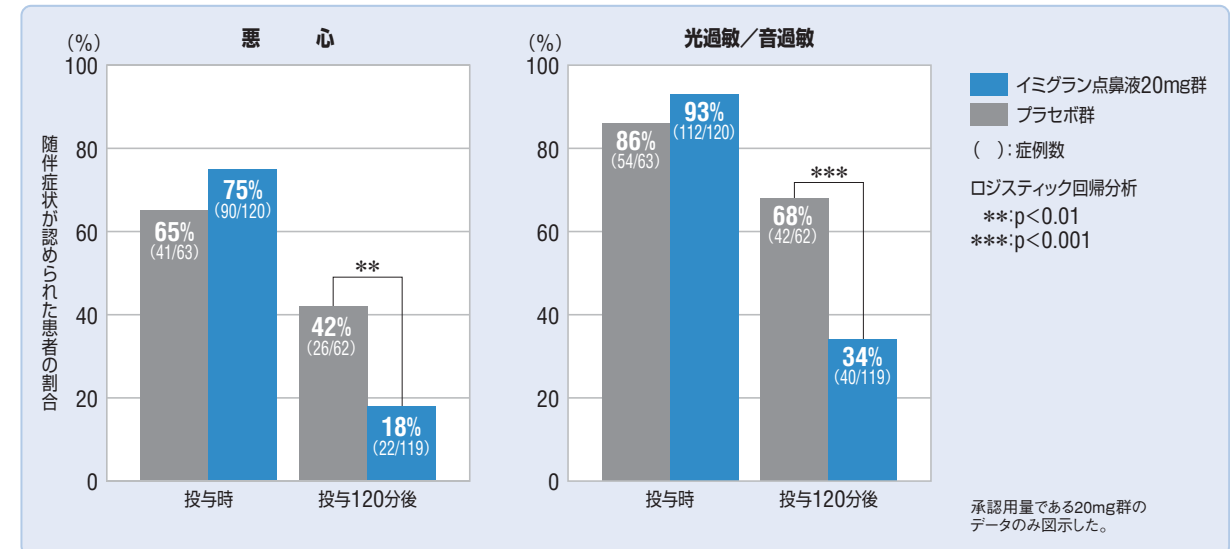
## ④ 日常生活への支障度の改善

イミグラン点鼻液20mg群における日常生活への支障度の改善率(日常生活への支障度がグレード0または1となった患者の割合)は投与後経時的に上昇し、投与120分後で65%であり、プラセボ群に比して有意に高い改善を示した。



## ⑤ 随伴症状の改善

イミグラン点鼻液20mg群における随伴症状(悪心、光過敏/音過敏)が認められた患者の割合(随伴率)は、投与後経時的に減少し、悪心は投与時75%が120分後には18%に、光過敏/音過敏は93%が34%に減少し、いずれもプラセボ群に比し有意に低い値を示した。



## ⑥ 副作用

本試験における投与後24時間以内の副作用発現例数は、プラセボ群で64例中13例(20%)、イミグラン点鼻液2.5mg群で123例中18例(15%)、5mg群で122例中27例(22%)、10mg群で115例中28例(24%)、20mg群で120例中31例(26%)であった。主な副作用(2.0%以上)はプラセボ群では味覚障害、めまい/眩暈、悪心/嘔吐、咽喉症状、イミグラン点鼻液2.5mg群及び10mg群では味覚障害、5mg群では味覚障害、悪心/嘔吐、20mg群では味覚障害、刺激感であった。

## 第Ⅲ相比較試験：国内臨床試験

### 【対象】

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

### 【評価対象例数】

イミグラン点鼻液20mg群109例、プラセボ群104例

### 【試験方法】

中等度(グレード2)以上の片頭痛発作に対し、イミグラン点鼻液20mgもしくはプラセボを片側鼻腔内に1回投与した。

### 【評価方法】

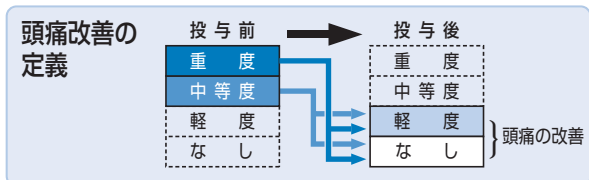
頭痛の程度：頭痛の程度を次の4段階に判定した。

- グレード0：痛みはない
- グレード1：軽度の痛み
- グレード2：中等度の痛み
- グレード3：重度の痛み

【頭痛改善率】：頭痛の程度がグレード3もしくは2からグレード1もしくは0に改善した症例の割合。

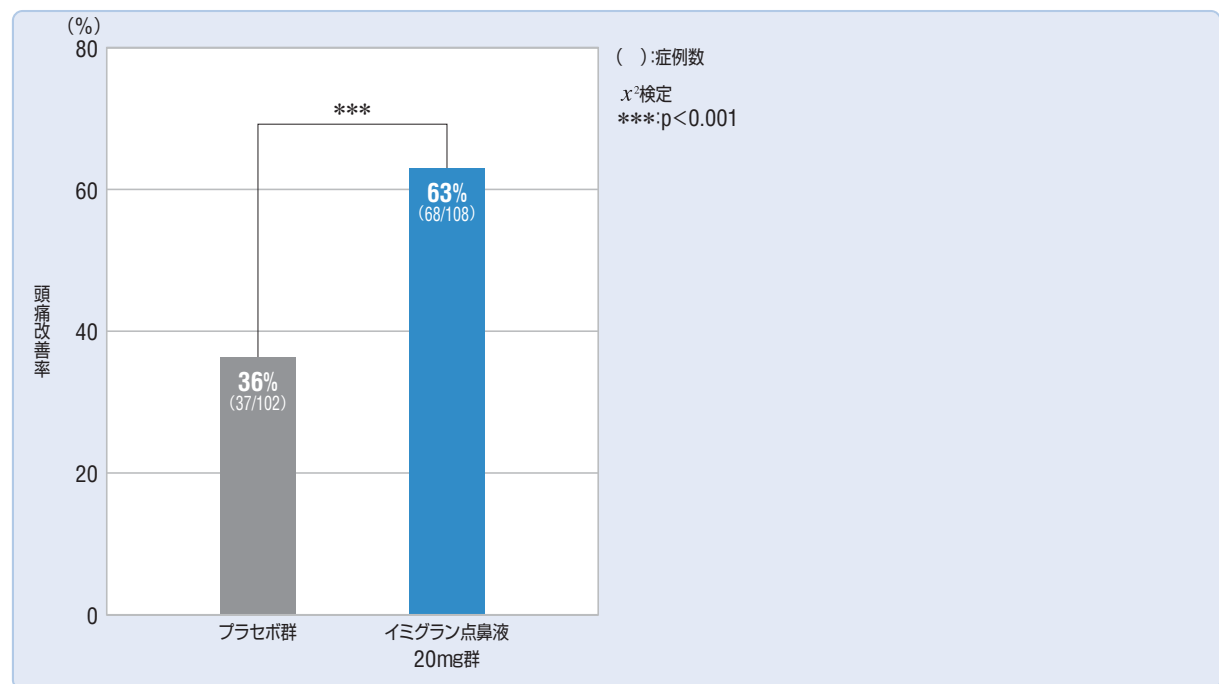
なお、主要評価項目は投与120分後における頭痛改善率。

随伴症状の有無：片頭痛の随伴症状(悪心、嘔吐、光過敏/音過敏)の有無により評価した。



### ① 頭痛改善率

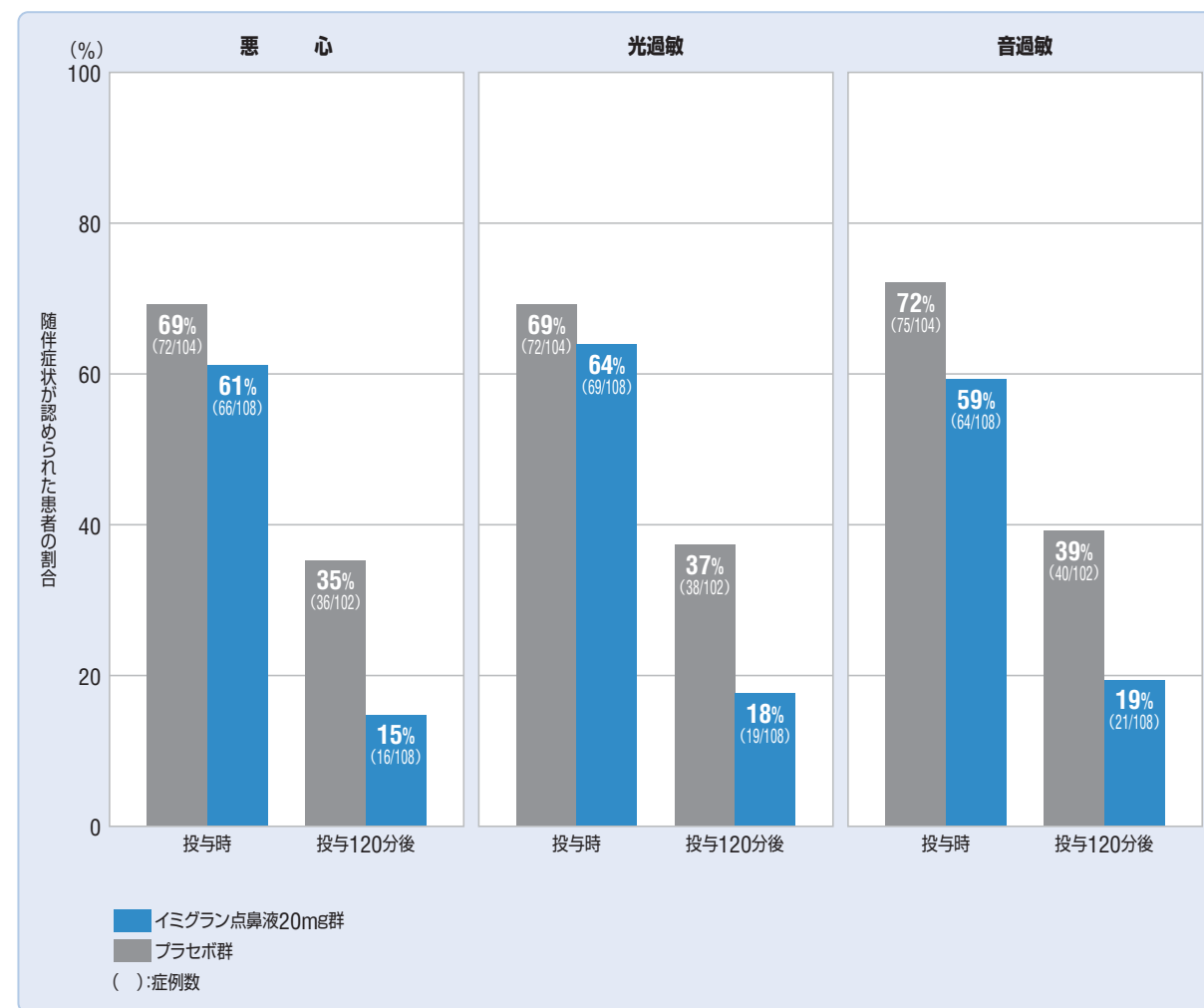
投与120分後の頭痛改善率はイミグラン点鼻液20mg群63%であり、プラセボ群36%に比し有意に高い頭痛改善率を示した。



承認申請資料

### ② 随伴症状の改善

イミグラン点鼻液20mg群における随伴症状(悪心、光過敏、音過敏)が認められた患者の割合(随伴率)は、投与後経時的に減少し、悪心は投与時61%が120分後には15%に、光過敏は64%が18%に、音過敏は59%が19%に減少し、各随伴症状の改善を示した。



承認申請資料

### ③ 副作用

本試験における副作用発現例数はプラセボ群104例中14例(13.5%)、イミグラン点鼻液20mg群では109例中24例(22.0%)であった。主な副作用(2.0%以上)は、プラセボ群では嗜眠状態/鎮静、イミグラン点鼻液20mg群では味覚障害、鼻腔・副鼻腔の疾患、咽喉症状であった。

承認申請資料

イミグラン点鼻液20は、国内のプラセボを対象とした比較試験(第Ⅲ相試験)をブリッジング試験として実施した結果、海外の比較試験と臨床効果、安全性において類似性が認められました。以下に本剤海外試験成績を紹介します。

## 第Ⅲ相比較試験：海外臨床試験

### 【対象】

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

### 【評価対象例数】

イミグラン点鼻液20mg群302例、プラセボ群156例

### 【試験方法】

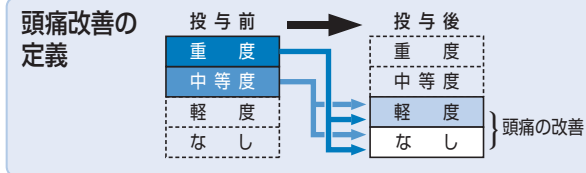
中等度(グレード2)以上の片頭痛発作に対し、イミグラン点鼻液20mgもしくはプラセボを片側鼻腔内に1回投与した。

### 【評価方法】

頭痛の程度：投与時、投与15、30、60、90及び120分後の頭痛の程度を次の4段階に判定した。

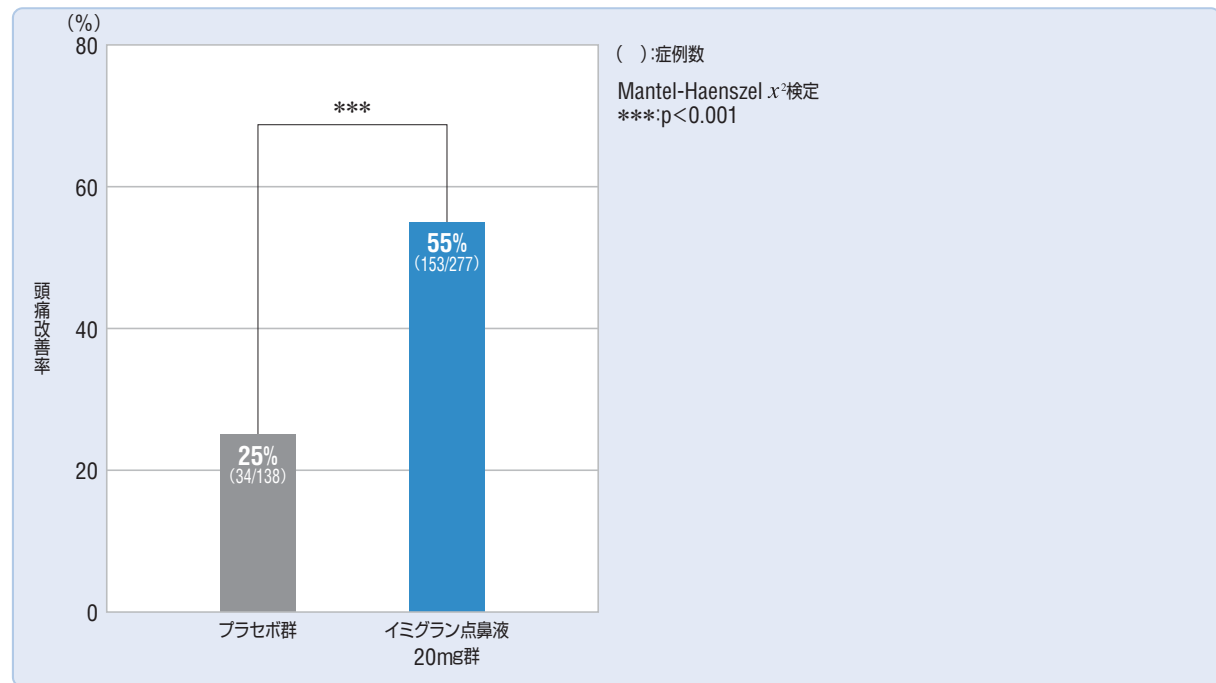
- グレード0:頭痛なし
- グレード1:軽度
- グレード2:中等度
- グレード3:重度

【頭痛改善率】：頭痛の程度がグレード3もしくは2からグレード1もしくは0に改善した症例の割合。  
なお、主要評価項目は投与120分後における頭痛改善率。



## ① 頭痛改善率

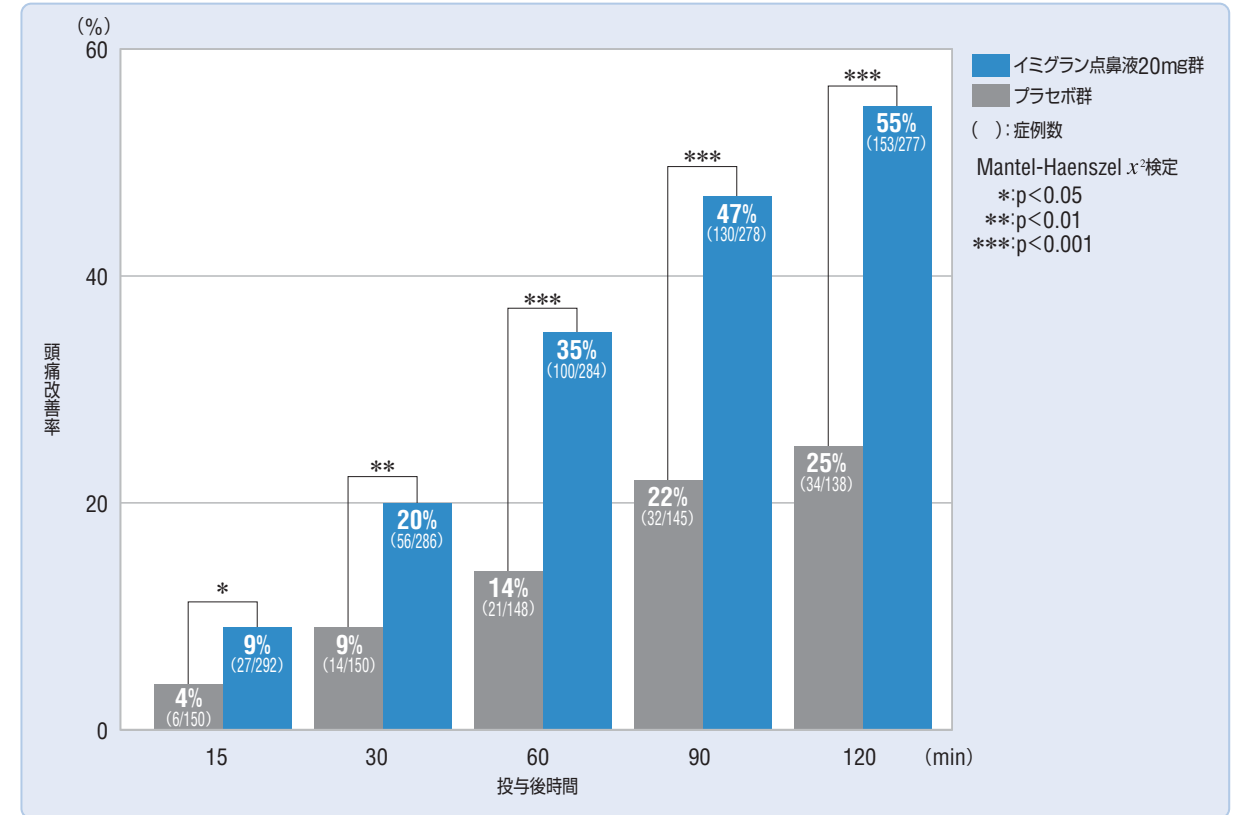
投与120分後の頭痛改善率はイミグラン点鼻液20mg群55%であり、プラセボ群25%に比し有意に高い頭痛改善率を示した。



承認申請資料

## ② 頭痛改善率の時間的推移

イミグラン点鼻液20mg群の頭痛改善率は、経時的に上昇し、投与15分後以降すべての評価時間においてプラセボ群に比し有意に高い頭痛改善率を示した。



承認申請資料

## ③ 副作用

本試験における副作用発現例数は、プラセボ群で156例中14例(9%)、イミグラン点鼻液20mg群で302例中99例(33%)であった。主な副作用(2.0%以上)はプラセボ群では悪心/嘔吐、イミグラン点鼻液20mg群では味覚障害、悪心/嘔吐、咽喉症状であった。

承認申請資料

## 12ヵ月間における片頭痛発現時投与試験(参考：海外データ)

片頭痛治療は通常、長期にわたって断続的に行われるため、12ヵ月間にかけて片頭痛発現時に本剤を投与した場合の安全性及び有効性をオープン試験により検討した。

### 【対象】

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

### 【評価対象例数】

182例

### 【試験方法】

12ヵ月間における片頭痛発作(中等度以上)に対し、イミグラン点鼻液20mgを片側鼻腔内に1回投与した。

### 【評価方法】

頭痛の程度：頭痛の程度を次の4段階に判定した。

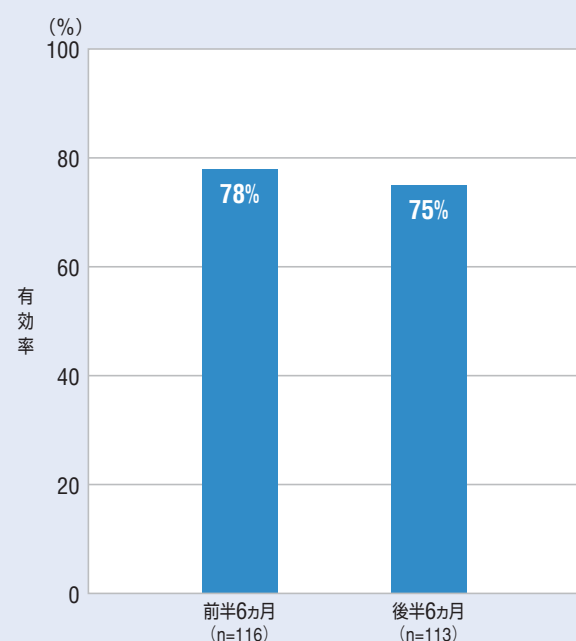
- グレード0：頭痛なし
- グレード1：軽度
- グレード2：中等度
- グレード3：重度

頭痛改善：症例ごとの頭痛の程度がグレード3または2からグレード1または0に改善

$$\text{症例ごとの頭痛改善率} = \frac{\text{投与120分後に頭痛改善した発作回数}}{\text{本剤を投与した総発作回数}}$$

## ① 期間別の平均頭痛改善率

前半6ヵ月及び後半6ヵ月の症例ごとの頭痛改善率の平均値(有効率)はそれぞれ78%(評価例数：116例)、75%(評価例数：113例)と同様の改善率を示し、イミグラン点鼻液20mgを長期にわたり複数回投与しても有効性は低下しなかった。



承認申請資料

## ② 副作用

本試験における副作用発現回数のはべ発作6,382回中924回(14%)であった。主な副作用(2.0%以上)は、味覚障害、悪心/嘔吐、鼻腔・副鼻腔の疾患、咽喉症状、めまい/眩暈、胸部圧迫感、呼吸困難、胸部不快感、灼熱感であった。

承認申請資料

本剤の承認されている用法・用量は次の通りです。

「通常、成人にはスマトリプタンとして1回20mgを片頭痛の頭痛発現時に鼻腔内投与する。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。ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。」

## 臨床試験及び使用成績調査での副作用発現状況

承認時までの調査症例489例中、105例(21.5%)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、鼻症状(鼻炎、刺激感等)27例(5.5%)、咽喉頭症状(刺激感等)13例(2.7%)、身体各部の痛み10例(2.0%)、苦み10例(2.0%)、熱感8例(1.6%)、悪心・嘔吐8例(1.6%)、潮紅7例(1.4%)、倦怠感7例(1.4%)、眠気7例(1.4%)、めまい5例(1.0%)、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能検査値異常5例(1.0%)であった(承認時)。使用成績調査2,126例中、116例(5.5%)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20例(0.9%)であった(第5回安全性定期報告時)。

| 時期            | 承認時迄の状況 | 第5回安全性定期報告時 | 合計    |
|---------------|---------|-------------|-------|
| 調査症例数         | 489     | 2,126       | 2,615 |
| 副作用等の発現症例数    | 105     | 116         | 221   |
| 副作用等の発現件数     | 175     | 161         | 336   |
| 副作用等の発現症例率(%) | 21.47%  | 5.46%       | 8.45% |

| 副作用等の種類               | 発現件数(%)   |             | 副作用等の種類         | 発現件数(%)   |             |
|-----------------------|-----------|-------------|-----------------|-----------|-------------|
|                       | 承認時迄の状況   | 第5回安全性定期報告時 |                 | 承認時迄の状況   | 第5回安全性定期報告時 |
| 血液およびリンパ系障害           | 1(0.20%)  | -           | *白血球数減少         | 1(0.20%)  | -           |
| リンパ節痛                 | 1(0.20%)  | -           | *白血球数増加         | 2(0.41%)  | -           |
| 心臓障害                  | 2(0.41%)  | 6(0.28%)    | *尿中ウロビリゲン陽性     | 1(0.20%)  | -           |
| 動悸                    | 1(0.20%)  | 5(0.24%)    | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1(0.20%)  | -           |
| 頻脈                    | 1(0.20%)  | 1(0.05%)    | 代謝および栄養障害       | -         | 1(0.05%)    |
| 耳および迷路障害              | 1(0.20%)  | -           | *食欲不振           | -         | 1(0.05%)    |
| *耳鳴                   | 1(0.20%)  | -           | 筋骨格系および結合組織障害   | 3(0.61%)  | 5(0.24%)    |
| 眼障害                   | 6(1.23%)  | -           | 関節痛             | -         | 1(0.05%)    |
| *眼の異常感                | 1(0.20%)  | -           | 背部痛             | 1(0.20%)  | 2(0.09%)    |
| *眼刺激                  | 1(0.20%)  | -           | *筋痙攣            | 1(0.20%)  | -           |
| 眼痛                    | 2(0.41%)  | -           | 四肢痛             | -         | 1(0.05%)    |
| *眼瞼浮腫                 | 1(0.20%)  | -           | 重症              | 1(0.20%)  | 1(0.05%)    |
| *流涙増加                 | 1(0.20%)  | -           | 筋緊張             | -         | 1(0.05%)    |
| 閃輝暗点                  | 1(0.20%)  | -           | 神経系障害           | 27(5.52%) | 47(2.21%)   |
| 胃腸障害                  | 14(2.86%) | 21(0.99%)   | 浮動性めまい          | 5(1.02%)  | 7(0.33%)    |
| *腹部膨満                 | 1(0.20%)  | -           | 味覚異常            | 11(2.25%) | 17(0.80%)   |
| 腹痛                    | 2(0.41%)  | -           | 頭痛              | 2(0.41%)  | 4(0.19%)    |
| 上腹部痛                  | 1(0.20%)  | 1(0.05%)    | 感覚鈍麻            | 1(0.20%)  | 3(0.14%)    |
| *下痢                   | 1(0.20%)  | -           | *鎮静             | 1(0.20%)  | -           |
| *消化不良                 | 1(0.20%)  | -           | 傾眠              | 7(1.43%)  | 18(0.85%)   |
| 悪心                    | 5(1.02%)  | 17(0.80%)   | 振戦              | 1(0.20%)  | -           |
| *流涎過多                 | 1(0.20%)  | -           | 視野欠損            | 1(0.20%)  | -           |
| *胃不快感                 | 1(0.20%)  | -           | 精神障害            | 2(0.41%)  | -           |
| 嘔吐                    | 2(0.41%)  | 4(0.19%)    | *不眠症            | 2(0.41%)  | -           |
| 口の感覚鈍麻                | -         | 2(0.09%)    | 腎および尿路障害        | 1(0.20%)  | -           |
| 全身障害および投与局所様態         | 22(4.50%) | 22(1.03%)   | *頻尿             | 1(0.20%)  | -           |
| 適用部位反応                | -         | 1(0.05%)    | 呼吸器、胸郭および縦隔障害   | 38(7.77%) | 30(1.41%)   |
| 無力症                   | -         | 5(0.24%)    | 息詰まり感           | 1(0.20%)  | -           |
| 胸部不快感                 | 1(0.20%)  | 4(0.19%)    | *咳嗽             | -         | 1(0.05%)    |
| 胸痛                    | 1(0.20%)  | 2(0.09%)    | 鼻出血             | 2(0.41%)  | -           |
| *悪寒                   | 2(0.41%)  | -           | *過換気            | 1(0.20%)  | -           |
| *異常感                  | 1(0.20%)  | 1(0.05%)    | 鼻閉              | 4(0.82%)  | 4(0.19%)    |
| *冷感                   | 3(0.61%)  | 3(0.14%)    | 鼻乾燥             | -         | 1(0.05%)    |
| 熱感                    | 9(1.84%)  | 2(0.09%)    | 咽喉頭疼痛           | 8(1.64%)  | 2(0.09%)    |
| 倦怠感                   | 6(1.23%)  | 5(0.24%)    | 咽喉頭不快感          | 4(0.82%)  | 4(0.19%)    |
| 疼痛                    | -         | 1(0.05%)    | 鼻漏              | 7(1.43%)  | 11(0.52%)   |
| *末梢冷感                 | 1(0.20%)  | -           | くしゃみ            | 3(0.61%)  | 3(0.14%)    |
| 圧迫感                   | -         | 1(0.05%)    | 咽喉刺激感           | 1(0.20%)  | 2(0.09%)    |
| *口渴                   | 1(0.20%)  | 1(0.05%)    | 鼻痛              | 6(1.23%)  | 6(0.28%)    |
| 感染症および寄生虫症            | -         | 1(0.05%)    | 鼻腔内異常感覚         | -         | 1(0.05%)    |
| 鼻炎                    | -         | 1(0.05%)    | 鼻部不快感           | 10(2.04%) | 2(0.09%)    |
| 臨床検査                  | 15(3.07%) | -           | 鼻粘膜障害           | -         | 2(0.09%)    |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加   | 3(0.61%)  | -           | 皮膚および皮下組織障害     | 11(2.25%) | 3(0.14%)    |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3(0.61%)  | -           | *冷汗             | 2(0.41%)  | -           |
| *好塩基球数増加              | 1(0.20%)  | -           | 湿疹              | 1(0.20%)  | 1(0.05%)    |
| *血中コレステロール増加          | 1(0.20%)  | -           | 紅斑              | 1(0.20%)  | -           |
| *好酸球数増加               | 3(0.61%)  | -           | *多汗症            | 1(0.20%)  | -           |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加    | 1(0.20%)  | -           | そう痒症            | 3(0.61%)  | 1(0.05%)    |
| *ヘマトクリット減少            | 1(0.20%)  | -           | 発疹              | 1(0.20%)  | -           |
| *ヘモグロビン減少             | 1(0.20%)  | -           | *顔面腫脹           | 2(0.41%)  | -           |
| *リンパ球数減少              | 2(0.41%)  | -           | 蕁麻疹             | 1(0.20%)  | 1(0.05%)    |
| *好中球数増加               | 2(0.41%)  | -           | 血管障害            | 5(1.02%)  | 6(0.28%)    |
| *赤血球数減少               | 1(0.20%)  | -           | 潮紅              | -         | 3(0.14%)    |
| *赤血球数増加               | 1(0.20%)  | -           | 低血圧             | -         | 1(0.05%)    |
|                       |           |             | ほてり             | 5(1.02%)  | 2(0.09%)    |

\*使用上の注意から予測できない副作用

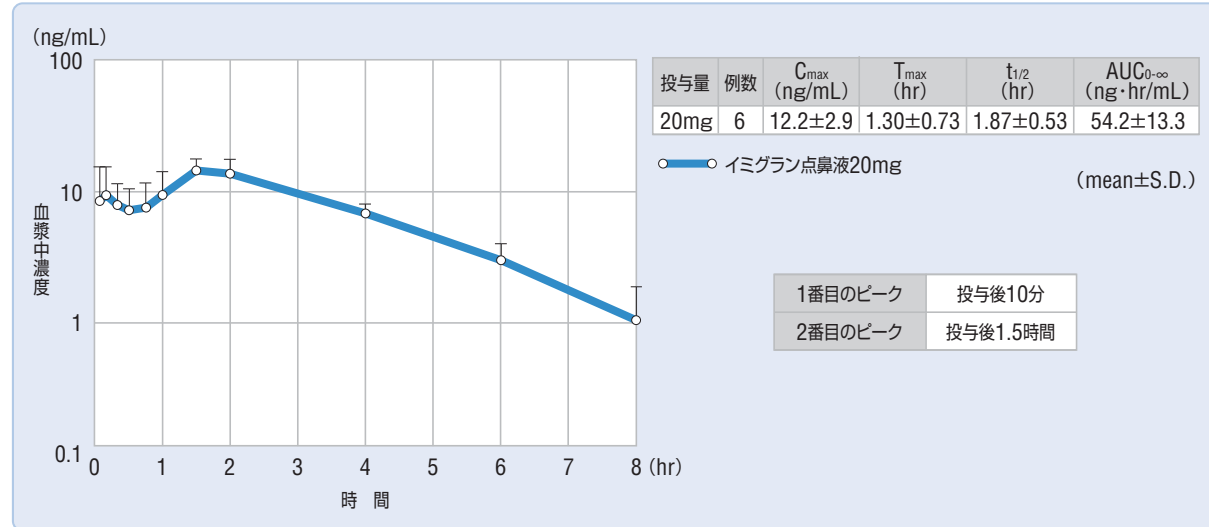
[承認時及び第5回安全性定期報告時 社内集計]

## 吸収

### ① 血中濃度(単回投与)

健康成人男性6名にイミグラン点鼻液20mgを単回鼻腔内投与したとき、スマトリプタンの吸収は速やかであり、投与後10分に鼻腔粘膜からの吸収による最初のピークを、投与後1.5時間に嚥下により消化管より吸収された2番目のピークを認め、消失半減期( $t_{1/2}$ )は約2時間であった。

健康成人男性における単回鼻腔内投与時の血漿中濃度

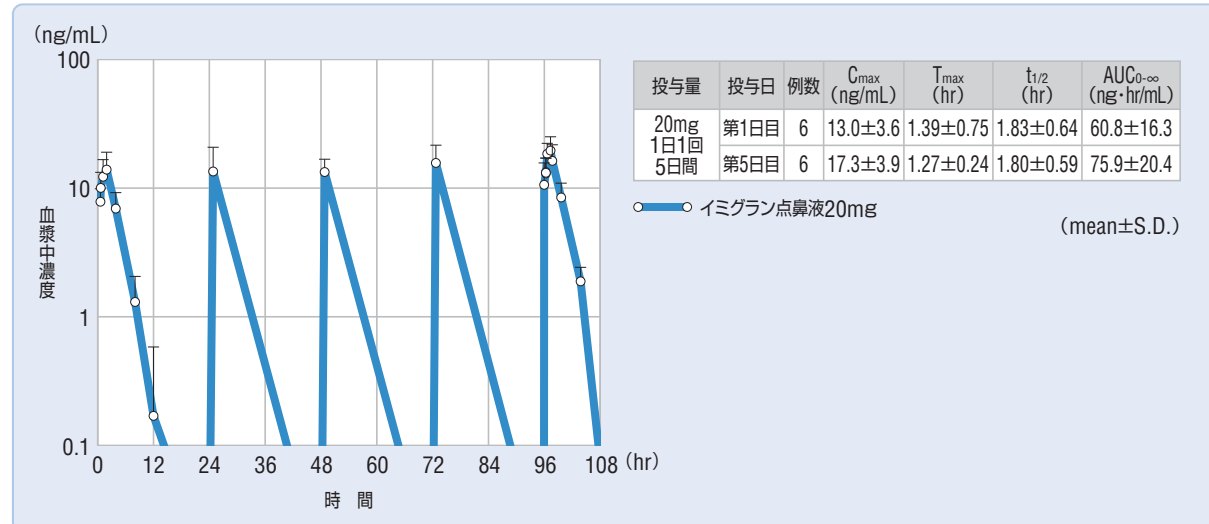


承認申請資料

### ② 血中濃度(反復投与)

健康成人男性6名にイミグラン点鼻液20mgを1日1回、5日間反復鼻腔内投与したとき、投与5日目の最高血漿中濃度( $C_{max}$ )及び血漿中濃度-時間曲線下面積( $AUC_{0-\infty}$ )は投与1日目に比し約1.3倍高値を示したが、 $T_{max}$ 及び $t_{1/2}$ は同様の値であり、スマトリプタンの反復投与による蓄積はなく、薬物動態は変化しないと考えられた。

健康成人男性における反復鼻腔内投与時の血漿中濃度



承認申請資料

### ③ 肝機能障害患者における血中濃度(参考:海外データ)

中等度の肝機能障害患者8名にスマトリプタン錠50mgを経口投与した場合、健康成人8名と比較して $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は約1.8倍に上昇した。

承認申請資料

## 分布 (ラット)

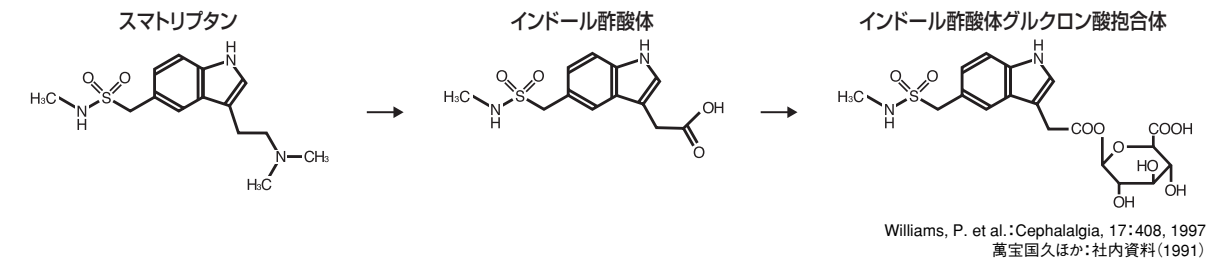
体循環血中に到達したスマトリプタンの体内動態の概略を示すためにスマトリプタンコハク酸塩を皮下投与したときの分布に関する成績を示す。

ラットに $[^{14}C]$ スマトリプタンコハク酸塩を単回皮下投与したとき、全身への分布及び組織からの消失は速やかで、投与後168時間にほとんどの組織から放射能は消失し、特定の臓器への残留性は認められなかった。また1日1回21日間反復皮下投与したとき、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。妊娠ラットに単回皮下投与したとき、放射能の胎児への移行は認められたが、消失は速やかであった。

江角凱夫ほか:基礎と臨床, 27:3063-3087, 1993  
江角凱夫ほか:基礎と臨床, 27:3089-3106, 1993

## 代謝

イミグランは、主に肝臓においてモノアミンオキシダーゼAにより代謝されると考えられる。スマトリプタンコハク酸塩のヒトにおける主要代謝経路は、酸化脱アミノ化によるインドール酢酸体の生成と、それに続くグルクロン酸抱合化であることが示唆された。



## 排泄

健康成人男性6名にスマトリプタン点鼻液20mgを単回鼻腔内投与したときのスマトリプタン及びインドール酢酸体の投与後24時間までの累積尿中排泄率は、それぞれ投与量の2.78%及び47.8%であった。授乳中の女性5名にスマトリプタン6mgを単回皮下投与したとき、スマトリプタンの授乳中への移行が認められた。

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

## その他の薬物速度論的パラメータ

- 血漿蛋白結合率: 約34% (*in vitro*)
- 皮下投与に対する相対的生物学的利用率: 約16%

Barroe, A. et al.: 社内資料(1993)

Duquesnoy, C. et al.: Eur J Pharm Sci, 6:99-104, 1998

### 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

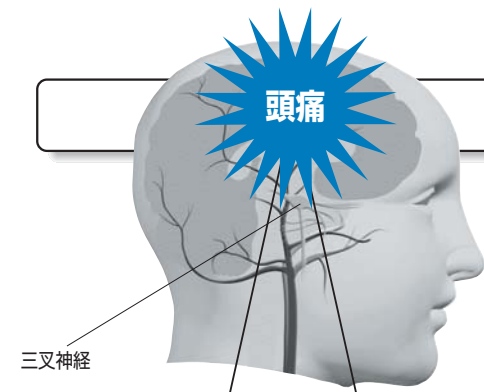
(6) 重篤な肝機能障害を有する患者[本剤は主に肝臓で代謝されるので、重篤な肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある]

### 使用上の注意(抜粋)

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

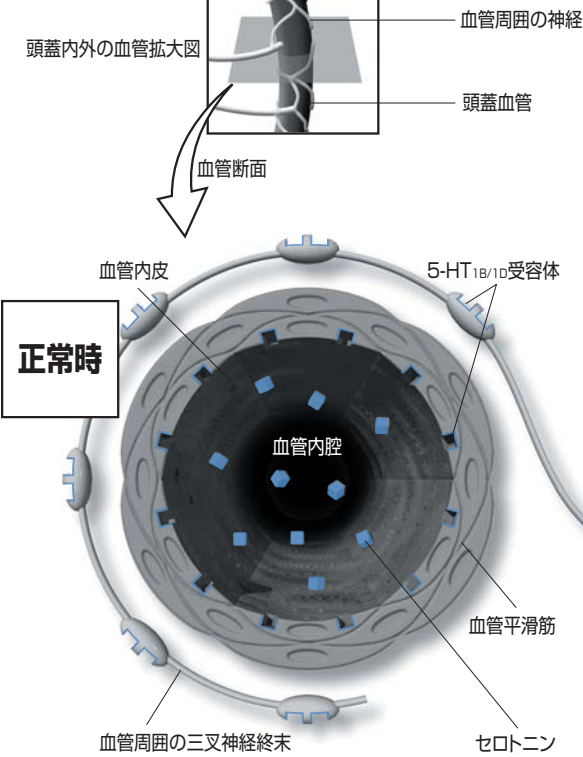
(3) 肝機能障害のある患者[本剤は主に肝臓で代謝されるので、重篤な肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある]

## スマトリプタンの作用機序



### 片頭痛の発生メカニズム (模式図)

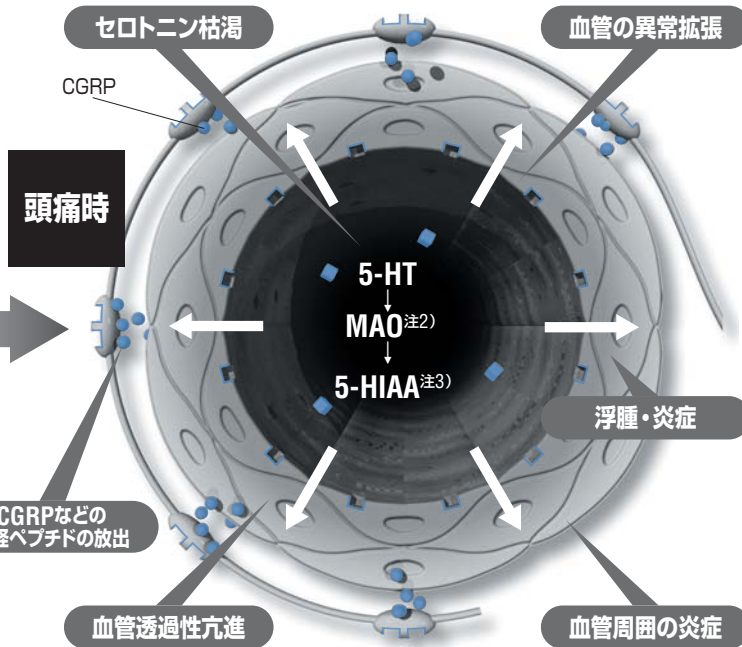
片頭痛の病態生理は十分解明されていない。しかし、片頭痛の発現については頭蓋内外の血管が過度に拡張することが一つの要因であると考えられており、5-HT<sup>注1)</sup>の関与が重要視されている。現在、片頭痛発生には主に血管説<sup>1)</sup>と三叉神経血管説<sup>2)</sup>の二つの説が考えられている。



#### 血管説

5-HTの過剰放出とその代謝により、血管がいったん収縮、その後、異常拡張を起こす。これにより、血管透過性が亢進し、血管壁に浮腫・炎症が生じる。これらが痛みとして伝達され頭痛発作が起こる。

何らかの誘因による刺激



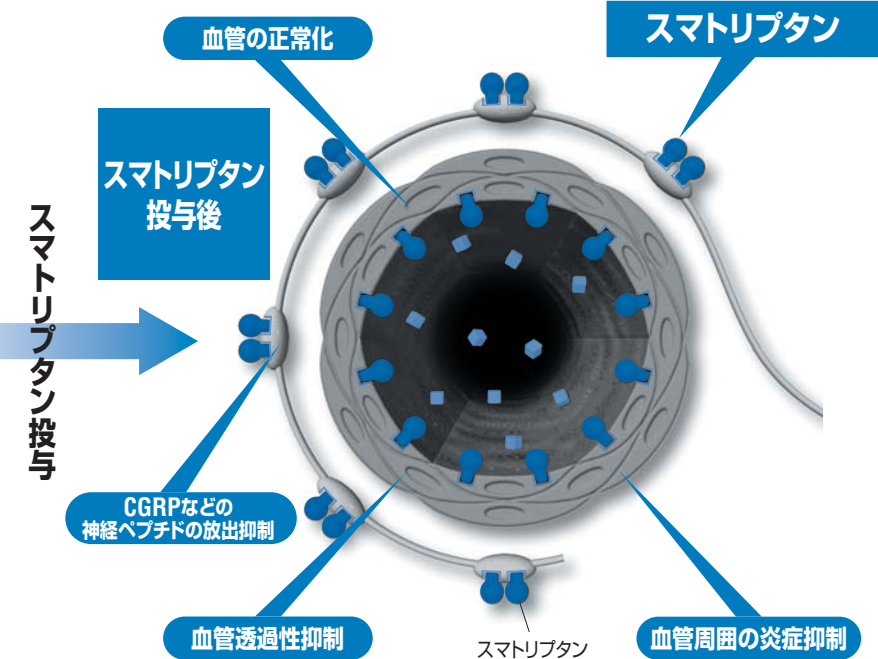
#### 三叉神経血管説

三叉神経終末からCGRP<sup>注4)</sup>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。

### スマトリプタンの作用機序

スマトリプタンは頭蓋内外の血管及び三叉神経終末に存在する5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体に選択的に作用し、片頭痛発作を改善します。

スマトリプタンは頭蓋内外の血管に存在する5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体を刺激し、異常に拡張した血管を収縮するとされる。



スマトリプタンは三叉神経終末に存在する5-HT<sub>1B/1D</sub>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 モノアミン酸化酵素  
 注3) 5-HIAA:5-Hydroxyindolacetic acid 5-ヒドロ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

1) Lance, J. W. et al.: Cephalalgia, 9, (Suppl. 9) :7-13, 1989  
 2) Moskowitz, M. A.: Trends Pharmacol Sci, 13:307-311, 1992

## 効力を裏付ける薬理試験

### ① 血管に対する作用

#### (1) 5-HT<sub>1</sub>受容体に対する選択性(*in vitro*)

##### 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ン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<sub>1B</sub>受容体及び5-HT<sub>1D</sub>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<sub>1D</sub>受容体に対して高い親和性を示し、5-HT<sub>1A</sub>受容体に対しても5-HT<sub>1D</sub>受容体の約1/5の親和性を示した。しかし、5-HT<sub>1C</sub>、5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3</sub>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<sub>1B</sub>受容体及びヒト5-HT<sub>1D</sub>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  | ジヒドロエルゴタミン |
| セロトニン受容体             |          |            |
| 5-HT <sub>1A</sub>   | 100±20   | 1.2±0.2    |
| 5-HT <sub>1C</sub> * | >10,000  | 39±10      |
| 5-HT <sub>1D</sub>   | 17±3     | 19±3       |
| 5-HT <sub>2</sub>    | >10,000  | 78±20      |
| 5-HT <sub>3</sub>    | >10,000  | >10,000    |
| アドレナリン受容体            |          |            |
| α <sub>1</sub>       | >10,000  | 6.6±0.9    |
| α <sub>2</sub>       | >10,000  | 3.4±0.5    |
| β                    | >10,000  | 960±30     |
| ドパミン受容体              |          |            |
| D <sub>1</sub>       | >10,000  | 700±100    |
| D <sub>2</sub>       | >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)  
受容体はラット及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<sub>2C</sub>

##### スマトリプタンコハク酸塩のヒト5-HT<sub>1</sub>受容体サブタイプに対する親和性

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

\*:5-HT<sub>1Dα</sub>及び5-HT<sub>1Dβ</sub>受容体はそれぞれ5-HT<sub>1D</sub>及び5-HT<sub>1B</sub>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、値が大きいかほど親和性が高い

McCarthy, B. G. et al.: Headache, 29: 420-422, 1989  
Connor, H. E. et al.: 社内資料(1994)

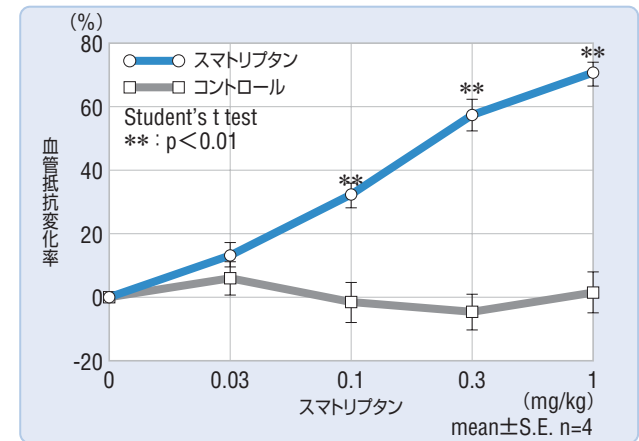
#### (2) 鼻腔内投与による頸動脈血管抵抗に対する作用(イヌ)

##### 試験方法

麻酔下イヌにスマトリプタンを累積的(0.03、0.1、0.3、1mg/kg)に鼻腔内投与し、頸動脈に装着した電磁血流計プローブにより頸動脈血流量の変化を測定した。頸動脈の血管抵抗は平均血圧及び頸動脈血流量より算出した。

##### 結果

スマトリプタンの鼻腔内投与により、用量依存的な頸動脈血管抵抗の上昇を認め、0.1mg/kg以上のスマトリプタン群はコントロール群に比し有意に高い頸動脈血管抵抗を示した。



平均血圧: 左大腿動脈カニューレより圧カトランスデューサーにより測定

#### (3) ヒト摘出脳底動脈に対する作用(*in vitro*)

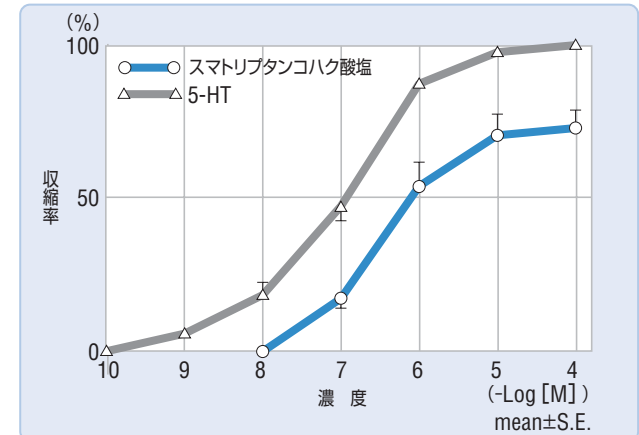
##### 試験方法

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

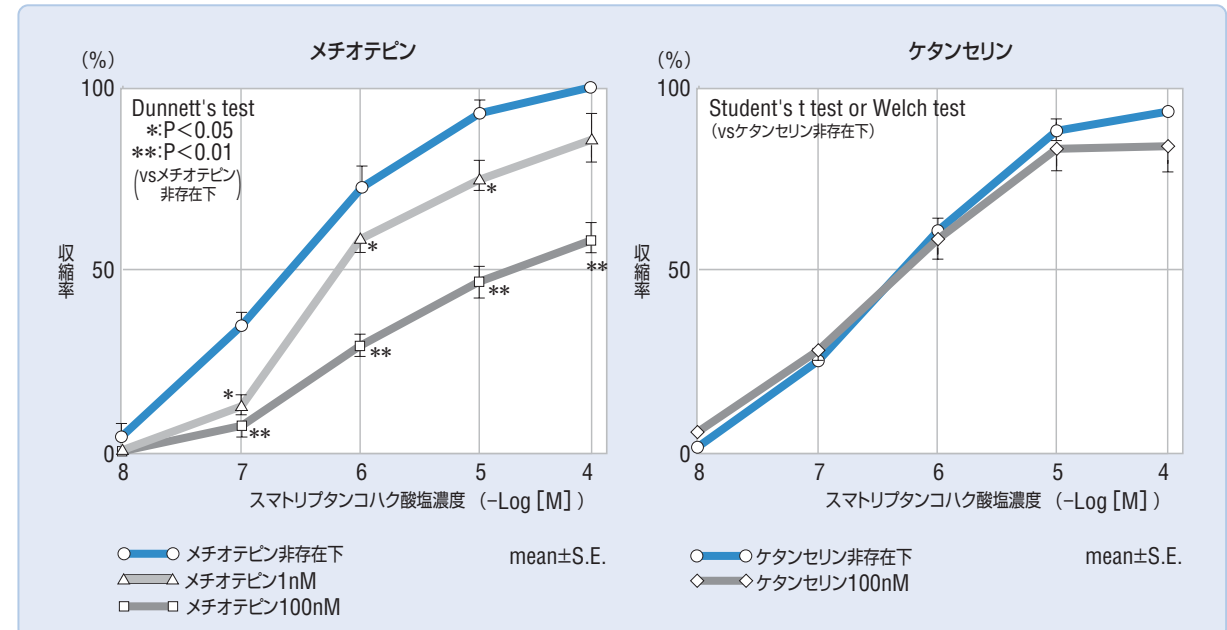
スマトリプタンコハク酸塩は用量依存的な収縮作用を示した。pD<sub>2</sub>値は6.45であった。またメチオペン(5-HT<sub>1</sub>拮抗薬)1nM及び100nMは用量作用曲線を右方に移動させたが、ケタンセリン(5-HT<sub>2</sub>拮抗薬)100nMでは抑制されず、スマトリプタンコハク酸塩によるこの収縮作用は5-HT<sub>1</sub>受容体を介する作用と考えられた。

##### 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



pD<sub>2</sub>=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



メチオペン:5-HT<sub>1</sub>拮抗薬 ケタンセリン:5-HT<sub>2</sub>拮抗薬

Parsons, A. A. et al.: Br J Pharmacol, 96: 434-449, 1989

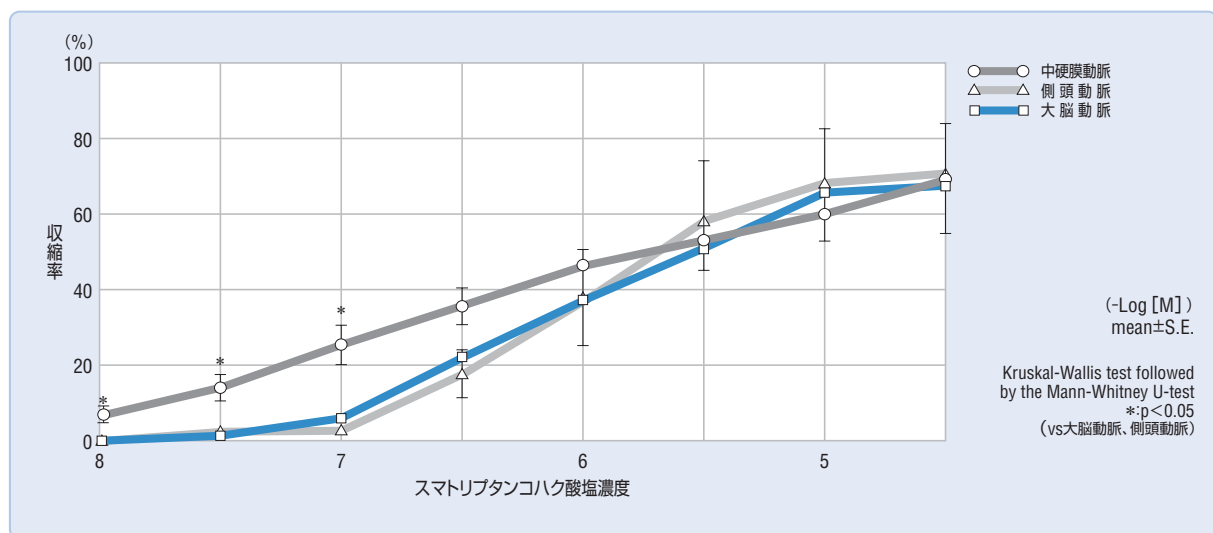
#### (4) ヒト摘出中硬膜動脈、側頭動脈及び大脳動脈に対する作用 (*in vitro*)

##### 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~30μM)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、側頭動脈及び大脳動脈のpD<sub>2</sub>値は、それぞれ約6.5、5.9、6.2であった。



Jansen, I. et al.: Cephalalgia, 12:202-205, 1992

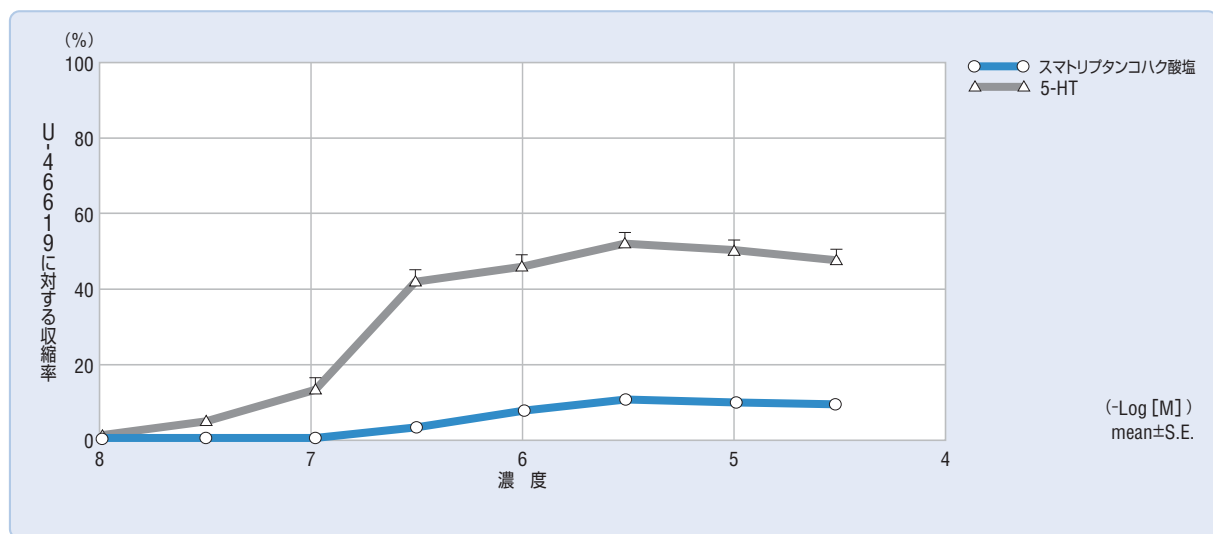
#### (5) ヒト摘出冠動脈に対する作用 (*in vitro*)

##### 試験方法

ヒトの摘出冠動脈にスマトリプタンコハク酸塩(10nM~30μM)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、TXA<sub>2</sub>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。



Conner, H. E. et al.: Eur J Pharmacol, 161:91-94, 1989

## 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、片頭痛との関連が示唆されている。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。

Kobari, M.: Clin Neurosci, 6:768-771, 1988  
Moskowitz, M. A.: Trends Pharmacol Sci, 13:307-311, 1992

#### (1) ヒト片頭痛発作時の血中神経ペプチド量の変化

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) 及び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。

Goadsby, P. J. et al.: Ann Neurol, 28:183-187, 1990  
Goadsby, P. J. et al.: Ann Neurol, 33:48-56, 1993

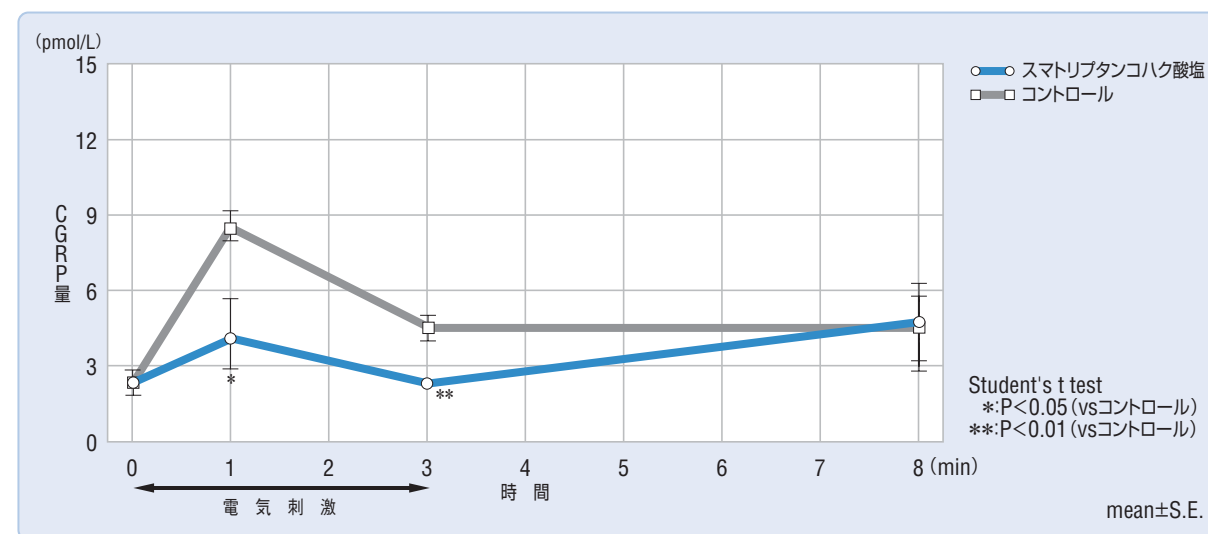
#### (2) ラット三叉神経刺激によるCGRP放出に対する作用(麻酔ラット)

##### 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。



Buzzi, M. G. et al.: Neuropharmacology, 30:1193-1200, 1991

### ③ 麦角アルカロイドとの比較

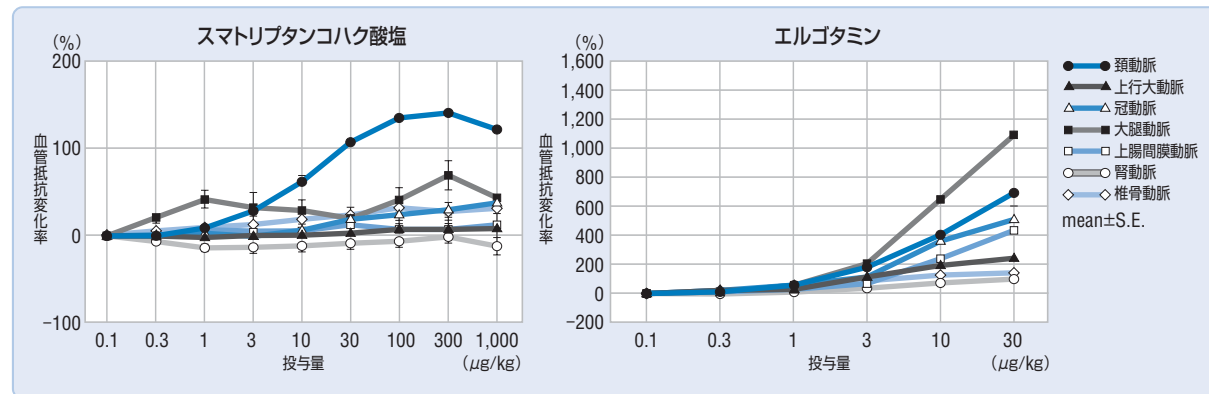
#### (1) 頸動脈及びその他各種動脈血管抵抗に対する作用(イヌ)

##### 試験方法

麻酔イヌの動脈に装着した電磁血流プローブにより血流量を測定し、血流量と平均血圧から血管抵抗を算出した。スマトリプタンコハク酸塩(スマトリプタンとして0.1~1,000 μg/kg)及びエルゴタミン(0.1~30 μg/kg)を累積的に静脈内投与し、各種動脈の血管抵抗に対する作用を検討した。

##### 結果

スマトリプタンコハク酸塩は、頸動脈血管抵抗を用量依存的に増加させたが、上行大動脈、冠動脈、上腸間膜動脈、腎動脈の血管抵抗に対してほとんど作用を示さないか、示してもわずかなものであった。



後藤好史ほか:基礎と臨床, 27:3609-3630, 1993

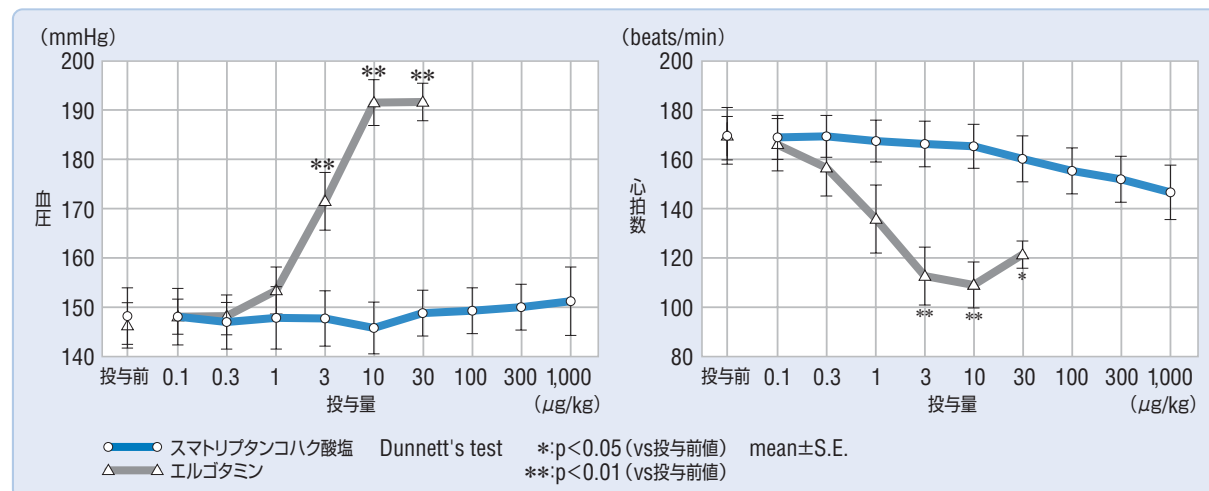
#### (2) 血圧、心拍数に対する作用(イヌ)

##### 試験方法

麻酔イヌの大腿動脈にカニューレを装着し、圧トランスジューサを介して、平均血圧及び心拍数を測定した。スマトリプタンコハク酸塩(スマトリプタンとして0.1~1,000 μg/kg)とエルゴタミン(0.1~30 μg/kg)は累積的に静脈内に投与した。

##### 結果

スマトリプタンコハク酸塩投与による平均血圧の変動はほとんど認められなかった。また、30 μg/kg以上の用量で心拍数の減少傾向がみられたが、有意な差は認められなかった。



後藤好史ほか:基礎と臨床, 27:3609-3630, 1993

### 一般薬理 (マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ)

中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化器系、平滑筋等に及ぼす影響を検討し、影響の認められた試験成績のみを記載した。

スマトリプタンコハク酸塩による影響は高用量投与時のみにみられた。

| 試験項目           | 動物種(n)  | 投与経路      | 投与量                 | 試験成績   |                         |                          |
|----------------|---------|-----------|---------------------|--|-------------------------|--------------------------|
| 一般症状           | ラット (5) | s.c.      | 3, 10, 30, 100mg/kg | 30mg/kg以上で皮膚の紅潮、眼瞼下垂、運動機能低下、触刺激に対する反応低下、異常姿勢 |                         |                          |
| 中枢神経系          | 抗眼瞼下垂作用 | マウス (10)  | s.c.                | 1, 3, 10mg/kg                                | 3mg/kg以上で抑制             |                          |
|                | 脊髄反射    | ラット (4)   | s.c.                | 1, 3, 10mg/kg                                | 3mg/kg, 10mg/kgで約20%抑制  |                          |
| 呼吸・循環器系及び自律神経系 | 呼吸      | 麻酔イヌ (4)  | s.c.                | 1, 3, 10mg/kg                                | 3mg/kg以上で呼吸数増加(最大15回/分) |                          |
|                | 摘出心房    | 収縮力、収縮頻度  | モルモット (5)           | in vitro                                     | 1, 10, 100μM            | 10, 100μMで軽度収縮力増大、収縮頻度減少 |
| 消化器系及び平滑筋      | 摘出胃底    | ラット (5)   | in vitro            | 1, 10, 100μM                                 | 10μM以上で収縮               |                          |
|                | 摘出回腸    | モルモット (5) | in vitro            | 1, 10, 100μM                                 | 1μM以上で収縮傾向              |                          |
|                | 摘出気管    | ヒスタミン収縮   | モルモット (5)           | in vitro                                     | 1, 10, 100μM            | 100μMで抑制                 |
| その他            | 局所麻酔作用  | 皮膚攣縮反射    | モルモット (10)          | i.d.   | 0.01, 0.1, 1%           | 1%で抑制(投与後10分まで)          |

投与量および濃度はすべてbase(塩基)の量として表示  
s.c.:皮下投与  
i.d.:皮内投与

島田瞭ほか:実中研・前臨床研究報, 19:107-148, 1993

スマトリプタンコハク酸塩のヒトでの主要代謝物であるインドール酢酸体をマウス、ラットに静脈内投与したところ、軽度な四肢筋緊張の亢進と握力の低下等を示したが、これらは用量依存的なものではなく作用も弱かった。

また、ラット、麻酔イヌ、モルモットにおいて、インドール酢酸体は、中枢神経系、呼吸・循環器系及び自律神経系や平滑筋に対して作用を示さなかった。

山田真由美ほか:社内資料(1993)

## 毒性

### ◆点鼻液(スマトリブタン)に関する毒性試験

| 試験項目    | 動物種等 | 投与経路及び期間 | 投与量   | 試験結果                             |                                   |
|---------|------|----------|-------|----------------------------------|-----------------------------------|
| 単回投与毒性* | ラット  | 皮下       | 単回    | 250, 500, 1,000, 2,000 (mg/kg/日) | 致死量の<br>♂2,000, ♀>2,000 (mg/kg/日) |
|         | イヌ   | 鼻腔内      | 1~10日 | 10~320×2 (mg/dog/日)              | >320×2 (mg/dog/日)                 |
| 反復投与毒性* | ラット  | 吸入       | 1ヵ月   | 11.5, 23.3, 45.5 (mg/kg/日)       | 11.5 (mg/kg/日)                    |
|         | イヌ   | 鼻腔内      | 1ヵ月   | 6×2, 38×2, 240×2 (mg/dog/日)      | 240×2 (mg/dog/日)                  |
|         | イヌ   | 鼻腔内      | 13週   | 120×2, 240×2 (mg/dog/日)          | 240×2 (mg/dog/日)                  |
| 局所刺激性*  | ウサギ  | 点眼       | 単回    | 2, 20 (mg/eye)                   | 刺激性なし                             |
|         | イヌ   | 鼻腔内      | 27週   | 60×2, 120×2 (mg/dog/日)           | 刺激性なし                             |

\*社内資料

### ◆注射液(スマトリブタンコハク酸塩)に関する毒性試験

| 試験項目    | 動物種等              | 投与経路/処置、期間                | 投与量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)又は処置濃度   | 試験結果 (mg/kg/日)                                      |  |                                    |
|---------|-------------------|---------------------------|-------------------------------------|---|--|------------------------------------|
| 単回投与毒性  | ラット <sup>1)</sup> | 皮下                        | 単回                                  | 250, 500, 1,000, 2,000                              | 致死量の<br>LD <sub>50</sub> ♂1,200, ♀1,400          |                                    |
|         | イヌ <sup>2)</sup>  | 皮下                        | 単回                                  | 20, 100   | >100   |                                    |
| 反復投与毒性* | ラット               | 皮下                        | 6週                                  | 1, 9, 81  | 9  |                                    |
|         | イヌ                | 皮下                        | 1ヵ月                                 | 1.6, 3.6, 8   | 3.6  |                                    |
|         | ラット               | 皮下                        | 28週                                 | 1, 8, 64  | 8  |                                    |
|         | イヌ                | 皮下                        | 6ヵ月                                 | 1, 3.5, 12  | 1  |                                    |
| 生殖発生毒性  | 受胎能及び一般生殖能試験      | ラット <sup>3)</sup>         | 皮下                                  | ♂:交配前10週間~剖検時<br>♀:交配前3週間~妊娠20日目、<br>または分娩後22日目     | 1, 9, 60   | 親動物:一般毒性: 9<br>生殖能: 60<br>次世代: 60  |
|         |                   | ラット                       | 皮下                                  | 妊娠7~18日   | 10, 20, 40, 80                                   | 親動物:一般毒性: 40<br>生殖能: 80<br>次世代: 80 |
|         | 胎児器官形成期投与試験*      | ウサギ                       | 皮下                                  | 妊娠8~20日   | 0.5, 2, 8  | 親動物:一般毒性: 0.5<br>生殖能: 8<br>次世代: 8  |
|         |                   | ラット <sup>4)</sup>         | 皮下                                  | 妊娠18日~分娩後22日  | 1, 9, 81   | 親動物:一般毒性: 9<br>生殖能: 81<br>次世代: 81  |
| 遺伝毒性    | 細菌復帰突然変異          | ネズミチフス菌<br>大腸菌<br>ネズミチフス菌 | 直接法・代謝活性化法<br>直接法・代謝活性化法<br>ニトロソ化試験 | 50~5,000 (µg/plate)<br>100~1,000 (µg/mL)<br>10 (mM) | 陰性   |                                    |
|         | 酵母遺伝子変換試験         | 酵母                        | 直接法・代謝活性化法                          | 500~5,000 (µg/mL)                                   | 陰性   |                                    |
|         | 染色体異常             | ヒト末梢リンパ球                  | 直接法・代謝活性化法                          | 75~800 (µg/mL)<br>100~1,000 (µg/mL)                 | 陰性   |                                    |
|         | 骨髄小核試験            | ラット                       | 経口                                  | 単回  | 100, 300, 1,000                                  | 陰性                                 |
| がん原性*   | マウス               | 経口(混水)                    | 78週間                                | 10, 60, 160   | がん原性なし   |                                    |
|         | ラット               | 単回(強制)                    | 104週間                               | 10, 60→40, 360→160                                  | がん原性なし   |                                    |
| その他の毒性  | 抗原性               | モルモット                     | 感作:腹腔内<br>皮下                        | 10or20mg/匹×9回<br>10mg/匹×3回                          | ASA及びPCAで偽陽性反応<br>が同一でない1例ずつに認め<br>られたが、抗原性に問題なし |                                    |
|         |                   | ウサギ-モルモット                 | 感作:腹腔内<br>皮下                        | 50mg/匹×9回<br>10mg/匹×3回                              | PCA反応陰性  |                                    |
|         | 依存性               | ラット                       | 静脈内                                 | 単回  | 実施せず   | 毒性は原薬より明らかに弱い                      |

ASA: 能動性全身アナフィラキシー  
PCA: 受動性皮膚アナフィラキシー  
a) 投与量はすべてbase(塩基)の量として表示

1) 内海啓介ほか: 薬理と治療, 21: 2059-2064, 1993  
2) 小林和雄ほか: 薬理と治療, 21: 2065-2070, 1993  
3) Flunk, P. A. et al.: 薬理と治療, 22: 3831-3847, 1994  
4) Secker, R. C. et al.: 薬理と治療, 22: 3863-3875, 1994  
\*: 社内資料

## 製剤の安定性

### イミグラン点鼻液20の安定性試験

| 試験区分   | 保存条件    |          |    | 包装形態                        | 保存期間  | 試験結果  |   |
|--------|---------|----------|----|-----------------------------|---|---|---|
|        | 温度 (°C) | 湿度 (%RH) | 光  |                             |   |   |   |
| 長期保存試験 | 30      | 60       | 暗所 | 無色透明ガラスバイアル<br>+専用噴霧器*1     | 36ヵ月  | 測定開始時と比較して内容物の色が暗黄色<br>に変化し、類縁物質がわずかに増加した。そ<br>他の変化は認められなかった。                 |   |
| 加速試験   | 40      | 25       | 暗所 | 無色透明ガラスバイアル<br>+専用噴霧器*1     | 6ヵ月   | 測定開始時と比較して内容物の色が黄色~<br>暗黄色の範囲内でわずかに変化し、類縁物質<br>がわずかに増加した。その他の変化は認めら<br>れなかった。 |   |
| 苛酷試験   | 温度      | 50       | -  | 暗所                          | 無色透明ガラスバイアル<br>+専用噴霧器*1   | 3ヵ月   | 測定開始時と比較して内容物の色が暗黄色<br>にわずかに変化した。含量が1.2%低下し、類<br>縁物質がわずかに増加した。その他の変化は<br>認められなかった。                  |
|        | 光       | 25       | -  | 白色蛍光ランプ<br>+<br>近紫外光<br>ランプ | 無色透明ガラスバイアル<br>(曝光)*2<br><br>無色透明ガラスバイアル<br>+専用噴霧器*1<br>(遮光、対照) | 白色蛍光ランプを<br>120万Lux・hr照<br>射後、近紫外光<br>ランプを200W・<br>h/m <sup>2</sup> 照射        | 測定開始時と比較して内容物の色が黄色に<br>変化した。含量が4.4%低下し、類縁物質が<br>増加した。その他の変化は認められなかった。<br><br>測定開始時と比較して変化は認められなかった。 |

-: 調節せず

\*1: 密栓した無色透明ガラスバイアルを専用噴霧器に装着した試料であるため、遮光状態である(市販製品形態)。  
\*2: 市販製品形態から専用噴霧器を取り除き、密栓した無色透明ガラスバイアルに直接光を照射した。

社内資料

# 使用方法

## イミグラン点鼻液20の使用方法

片頭痛の頭痛発現時に1回1噴霧(どちらか片側の鼻孔のみ)してください。

### 注意事項

- 清潔保持のため、パックは使用する直前に開封してください。
- 噴霧器には1噴霧分のみ入っていますので、使用前の噴霧テストはしないでください。

### 使用方法



1



使用する直前にパックから噴霧器を取り出してください。  
必要に応じて、鼻をかんで鼻腔の通りをよくしてください。

2



人差し指と中指でノズルの両側を押さえ、親指で青い押し上げボタンを軽く支えてください。  
**この時には、まだ青い押し上げボタンを押さないようにしてください。**

3



どちらか片方\*の鼻孔内にノズルの先端を鼻の奥に向けて1cm位入れてください。  
頭をうつむき加減にし、口を閉じ、鼻からゆっくり息を吸い込みながら、青い押し上げボタンを強めに押し上げて噴霧してください。  
※両方の鼻孔へ噴霧する必要はありません。

4



噴霧後は、頭をうつむき加減の状態に保ち、薬剤が垂れないようにしばらくの間鼻をつまみ、口で静かに呼吸してください。  
**鼻をかまないでください。**

このお薬を使用後に苦みを感じることがありますが、有効成分によるもので、品質には問題ありません。また、お水を飲むと苦みは緩和されます。

● 使用後の噴霧器は解体せず、パックとともに家庭ごみとして廃棄してください。 台紙 噴霧器:PP 成形シート:PET

# 関連情報/取り扱い上の注意/包装

## 関連情報

承認番号: 21500AMY00075000  
承認年月: 2003年4月  
薬価基準収載年月: 2003年6月  
販売開始年月: 2003年6月  
国際誕生年月: 1991年4月  
再審査期間: 8年(2011年4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

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(ただし、本剤は噴霧器によって遮光されている。)

使用期限: 包装に表示

## 包装

イミグラン点鼻液20 : 0.1mL×6

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

# イミグラン適正使用にあたって

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るので、**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 a くも膜下出血、脳出血 等
- 急性に進行する頭痛 a 髄膜炎、脳炎、急性副鼻腔炎 等
- 徐々に増悪する頭痛 a 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 a くも膜下出血、髄膜炎・脳炎 等
- うっ血乳頭のあるもの a 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 a 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 a 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 a 脳血管障害、脳炎、脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、高血圧性脳症 等

## 海外での報告<sup>1)</sup>

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、スマトリプタン（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<br>投与期間   | 副作用の経過・処置  |
|-----|---------|---------------|--|
| 1   | F<br>22 | 6mg（注射）<br>2回 | <p>上矢状静脈洞血栓症にスマトリプ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<br/>投与1時間後<br/>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、スマトリプタン注を皮下投与されたが改善しなかった。</p> <p>2回目の皮下投与（6mg）される。</p> <p>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7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症が認められた。</p> <p>1か月後<br/>ヘパリン、ワーファリンで治療、1か月後の神経学的検査では正常。</p> |

<sup>1)</sup> Lancet, 343:1105-1106, 1994

# 片頭痛の分類

## 国際頭痛学会による片頭痛の分類<sup>注)</sup>

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

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

# 片頭痛の診断基準

## 国際頭痛学会による片頭痛診断基準<sup>注)</sup>

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1 前兆のない片頭痛 <ul style="list-style-type: none"> <li>A. B～Dを満たす頭痛発作が5回以上ある</li> <li>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）</li> <li>C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 片側性</li> <li>2. 拍動性</li> <li>3. 中等度～重度の頭痛</li> <li>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</li> </ul> </li> <li>D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 悪心または嘔吐（あるいはその両方）</li> <li>2. 光過敏および音過敏</li> </ul> </li> <li>E. その他の疾患によらない</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>1.2 前兆のある片頭痛 <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Bを満たす頭痛が2回以上ある</li> <li>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 <ul style="list-style-type: none"> <li>1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの <ul style="list-style-type: none"> <li>A. B～Dを満たす頭痛発作が2回以上ある</li> <li>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 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 陽性徴候（例えばきらきらした光・点・線）および・または陰性徴候（視覚消失）を含む完全可逆性の視覚症状</li> <li>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</li> <li>3. 完全可逆性の失語性言語障害</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>C. 少なくとも以下の2項目を満たす <ul style="list-style-type: none"> <li>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）</li> <li>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</li> <li>3. それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内</li> </ul> </li> <li>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</li> <li>E. その他の疾患によらない</li> </ul> </li> <li>1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの <ul style="list-style-type: none"> <li>下記を除き1.2.1と同じ</li> <li>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</li> </ul> </li> <li>C. その他の疾患によらない</li> <li>1.2.3～1.2.6の診断基準については省略した</li> </ul> </li> </ul> |
|---|---|

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