

国際頭痛学会による片頭痛診断基準^{注)}

1.1 前兆のない片頭痛

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

1.2 前兆のある片頭痛

- A. Bを満たす頭痛が2回以上ある
- B. 片頭痛の前兆がサブフォーム1.2.1～1.2.6のいずれかの診断基準項目BおよびCを満たす

1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの

- A. B～Dを満たす頭痛発作が2回以上ある
- B. 少なくとも以下の1項目を満たす前兆があるが、運動麻痺(脱力)は伴わない
 - 1. 陽性徴候(例えばきらきらした光・点・線)および/または陰性徴候(視覚消失)を含む完全可逆性の視覚症状
 - 2. 陽性徴候(チクチク感)および/または陰性徴候(感覚鈍麻)を含む完全可逆性の感覚症状
 - 3. 完全可逆性の失語性言語障害

C. 少なくとも以下の2項目を満たす

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

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

- E. その他の疾患によらない

1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの 下記を除き1.2.1と同じ

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

- C. その他の疾患によらない

1.2.3～1.2.6の診断基準については省略した

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



IMIGRAN[®]

[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) 薬価標準収載



イミグラン錠50

IMIGRAN[®] Tablets スマトリプタンコハク酸塩錠

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

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル

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)

CONTENTS

開発の経緯	2	代謝	16
特徴	2	排泄	16
Drug Information	3	その他の薬物速度論的パラメータ	16
禁忌	3	非臨床試験に関する事項	17
組成・性状	3	スマトリプタンの作用機序	17
有効成分に関する理化学的知見	3	血管に対する作用	19
効能・効果	4	三叉神経に対する作用	21
用法・用量	4	麦角アルカロイドとの比較	22
使用上の注意	4	一般薬理	23
相互作用	7	毒性	24
併用禁忌	7	製剤学的事項	25
併用注意	7	製剤の安定性	25
臨床成績に関する事項	8	取り扱い上の注意/包装/関連情報	25
第Ⅱ相用量反応試験	8	取り扱い上の注意	25
海外臨床試験：第Ⅱ相用量反応試験	10	包装	25
海外臨床試験：第Ⅲ相比較試験	13	関連情報	25
臨床試験及び使用成績調査での副作用発現状況	14	参考	26
薬物動態	15	器質的疾患を疑う頭痛	26
吸収	15	片頭痛の分類	27
分布	16	片頭痛の診断基準	28

開発の経緯

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^{1B}受容体及び5-HT_{1D}受容体に選択的な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}受容体及び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受容体に対して作用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}受容体に作用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月にはイミグラン錠50が片頭痛に対して承認され、2003年4月にはイミグラン点鼻液20が片頭痛に対して承認、2007年10月にはイミグランキット皮下注3mgが片頭痛および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

特徴

イミグラン錠50の特徴

1. 頭痛発現後の片頭痛を速やかに改善します。(8~13頁)
2. 携帯できるためタイムリーに服用できる剤形(錠剤)です。
3. 頭痛に伴う随伴症状(悪心、光過敏/音過敏)を改善します。(11頁)
4. 世界100カ国以上における豊富な使用経験を有します。
5. 5-HT_{1B/1D}受容体に作用選択性の高い片頭痛治療薬です(*in vitro*)。
6. 頭蓋内外の血管に対し選択的収縮作用を示します(*in vitro*)。
7. 臨床検査値異常を含む副作用の発現頻度は、3,021例中408例(13.51%)でした。

[承認時及び第9回安全性定期報告時]

主なものは、承認時までの調査(152例中)では、身体各部の痛み10例(6.6%)、悪心・嘔吐10例(6.6%)、動悸7例(4.6%)、倦怠感7例(4.6%)であり、使用成績調査(第9回安全性定期報告時:2,869例中)では、悪心・嘔吐98例(3.4%)、痛み69例(2.4%)、眠気74例(2.6%)、倦怠感52例(1.8%)、動悸39例(1.4%)、めまい36例(1.3%)、圧迫感31例(1.1%)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」につきましては3~6頁を、「副作用」の詳細につきましては14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、必ず片頭痛であることを確認してから投与してください。

Drug Information

5-HT_{1B/1D}受容体作動型片頭痛治療剤

【新薬】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】

イミグラン錠50

IMIGRAN® Tablets スマトリプタンコハク酸塩錠

禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。

日本標準商品分類番号	87216
承認番号	21300AMZ00480000
承認年月	2001年6月
薬価収載	2001年8月
販売開始	2001年8月
国際誕生	1991年4月
再審査期間	10年(2011年6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_{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

1. 組成

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

2. 性状: 白色のフィルムコート錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

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

有効成分に関する理化学的知見

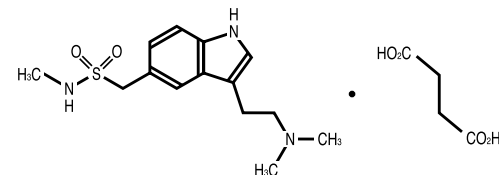
一般名: スマトリプタンコハク酸塩 (Sumatriptan Succinate)

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°C

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

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(28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併発症状のある患者
- (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50mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。

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

また、50mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から100mgを経口投与することができる。

ただし、1日の総投与量を200mg以内とする。

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る場合には少なくとも以下の間隔をあけて投与すること。
 - 1) 錠剤投与後に注射液あるいは点鼻液を追加投与する場合には2時間以上
 - 2) 注射液投与後に錠剤を追加投与する場合には1時間以上
 - 3) 点鼻液投与後に錠剤を追加投与する場合には2時間以上

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

承認時までの調査症例152例中、48例(31.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、身体各部の痛み10例(6.6%)、悪心・嘔吐10例(6.6%)、動悸7例(4.6%)、倦怠感7例(4.6%)であった(承認時)。

使用成績調査2,869例中、360例(12.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、悪心・嘔吐98例(3.4%)、痛み69例(2.4%)、眠気74例(2.6%)、倦怠感52例(1.8%)、動悸39例(1.4%)、めまい36例(1.3%)、圧迫感31例(1.1%)であった(第9回安全性定期報告時)。

(1) 重大な副作用

- アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明^{注1)}) がまれにあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状(1%未満)をおこすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 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	動悸	一過性の血圧上昇、頻脈、レイノー現象	徐脈、低血圧、虚血性大腸炎
消化器	悪心、嘔吐		
眼		一過性の視力低下、暗点、ちらつき	複視、眼振、視野狭窄
精神神経系	眠気、めまい、感覚障害(錯感覚、しびれなどの感覚鈍麻等)	振戦	ジストニア
肝臓		肝機能障害	
その他	痛み ^{注3)} 、倦怠感、圧迫感 ^{注3)}	熱感 ^{注3)} 、脱力感、重感 ^{注3)} 、ひっ迫感 ^{注3)} 、潮紅、冷感 ^{注3)}	

発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果をあわせて算出した。

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¹⁾]。

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

9 適用上の注意

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

2010年11月改訂(第7版)

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

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・イソプロピルアンチピリン (クリアミン) エルゴタミン誘導体含有製剤 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 (ジヒデルゴット) エルゴメトリンマレイン酸塩 (エルゴメトリンF) メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (メテルギン)	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 本剤投与後にエルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以上の間隔をあけて投与すること。	5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬と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 ゾルミトリブタン (ゾーミッグ) エレトリブタン臭化水素酸塩 (レルバックス) リザトリブタン安息香酸塩 (マクサルト) 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。 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 ミルナシプラン塩酸塩 デュロキセチン塩酸塩	セロトニン症候群 (不安、焦燥、興奮、頻脈、発熱、反射亢進、協調運動障害、下痢等) があらわれることがある。	セロトニンの再取り込みを阻害し、セロトニン濃度を上昇させる。よって本剤との併用により、セロトニン作用が増強する可能性が考えられる。
痙攣の閾値を低下させる薬剤	てんかん様発作が起こることがある (「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。

臨床成績に関する事項

「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」については3~6頁をご参照ください。

第Ⅱ相用量反応試験

【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】

230例 (イミグラン錠50mg群77例、イミグラン錠100mg群75例、プラセボ群78例)

【試験方法】

中等度 (グレード2) 以上の片頭痛発作に対し、イミグラン錠50mg、イミグラン錠100mgもしくはプラセボ錠を1回経口投与した。

【評価方法】

頭痛改善度：服薬時、服薬0.5、1、2、3及び4時間後の頭痛の程度を次の4グレードに判定し、グレード3もしくは2からグレード1もしくは0への改善を有効とした。

グレード0：頭痛なし

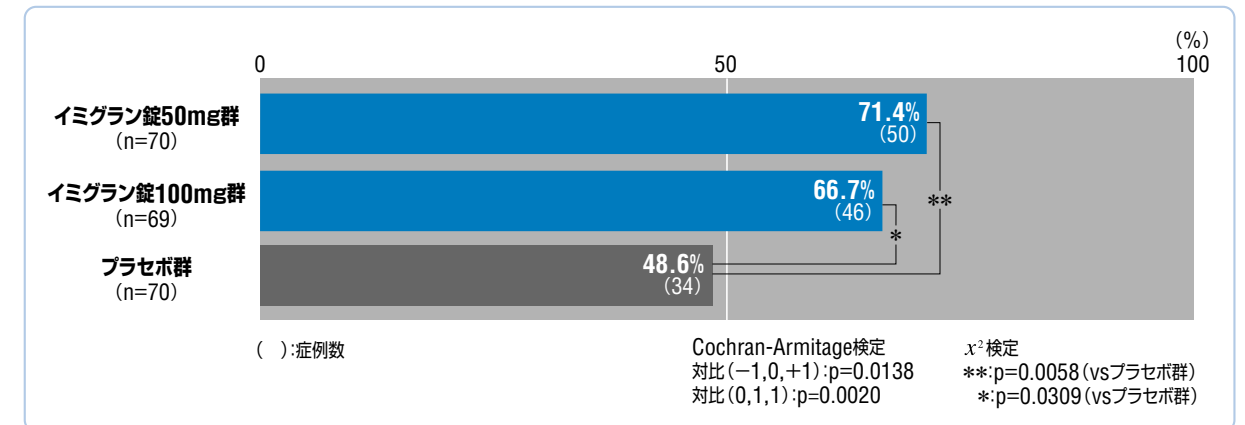
グレード1：軽度 (気になる程度) の頭痛

グレード2：中等度 (何とか我慢できる) の頭痛

グレード3：重度 (痛くて我慢できない) の頭痛

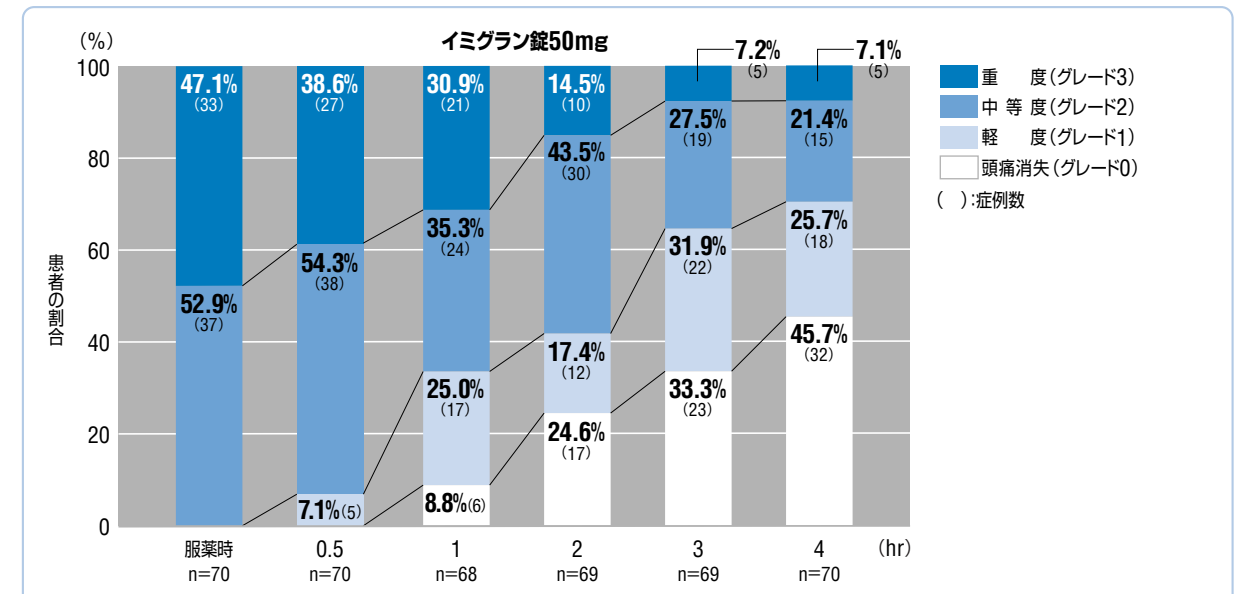
① 頭痛改善度

服薬4時間後の頭痛改善度 (有効率) はイミグラン錠50mg群71.4% (50/70例)、イミグラン錠100mg群66.7% (46/69例) であり、これらはプラセボ群48.6% (34/70例) に比し有意に高い有効率を示した。なお有効率の用量反応性は、統計学的に「プラセボ群<イミグラン錠50mg群=イミグラン錠100mg群」であることが示された。



② 頭痛の程度の時間的推移

イミグラン錠50mg群の頭痛消失率 (頭痛なし (グレード0) の割合) は服薬2時間後で24.6%、4時間後で45.7%であった。また、重度 (痛くて我慢できない) の頭痛においても服薬30分後から経時的に改善を認め、服薬時47.1%が服薬2時間後に14.5%、4時間後には7.1%となった。



③ 第Ⅱ相用量反応試験における副作用及び臨床検査値異常変動

本試験における副作用は、プラセボ群は78例中15例(19.2%)、イミグラン錠50mg群は77例中23例(29.9%)、イミグラン錠100mg群は75例中20例(26.7%)であった。なお、イミグラン錠50mg群で動悸6例(7.8%)が認められたが、いずれも軽度で一過性のものであり、用量に相関したものではなかった。

臨床検査値異常変動は全て観察終了時までには消失あるいは軽減し、処置や治療を必要とした症例はなかった。

●副作用の発現状況

器官分類	副作用名	プラセボ群	50mg群	100mg群	イミグラン錠合計
神経系障害	傾眠	3(3.8%)	4(5.2%)	1(1.3%)	5(3.3%)
	灼熱感		1(1.3%)	2(2.7%)	3(2.0%)
	浮動性めまい(回転性眩暈を除く)	2(2.6%)	2(2.6%)	1(1.3%)	3(2.0%)
	感覚減退	1(1.3%)		1(1.3%)	1(0.7%)
	口のかげ鈍麻			1(1.3%)	1(0.7%)
	片頭痛増悪			1(1.3%)	1(0.7%)
	錯覚			1(1.3%)	1(0.7%)
	舌の錯覚		1(1.3%)		1(0.7%)
眼障害	眼刺激			1(1.3%)	1(0.7%)
	耳痛			1(1.3%)	1(0.7%)
耳及び迷路障害	聴覚過敏	1(1.3%)			
	動悸	1(1.3%)	6(7.8%)	1(1.3%)	7(4.6%)
心臓障害	ほてり			1(1.3%)	1(0.7%)
	末梢冷感	1(1.3%)			
血管障害	鼻道刺激感			2(2.7%)	2(1.3%)
	あくび			1(1.3%)	1(0.7%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	悪心	2(2.6%)	5(6.5%)	1(1.3%)	6(3.9%)
	嘔吐	1(1.3%)	2(2.6%)	2(2.7%)	4(2.6%)
	上腹部痛	1(1.3%)		3(4.0%)	3(2.0%)
	腹部膨満			1(1.3%)	1(0.7%)
	口唇炎			1(1.3%)	1(0.7%)
	下痢		1(1.3%)		1(0.7%)
	しゃっくり			1(1.3%)	1(0.7%)
	咽喉痛		1(1.3%)		1(0.7%)
	冷湿		1(1.3%)		1(0.7%)
	紅斑			1(1.3%)	1(0.7%)
皮膚及び皮下組織障害	眼瞼浮腫		1(1.3%)		1(0.7%)
	多汗	1(1.3%)		1(1.3%)	1(0.7%)
筋骨格、結合組織及び骨障害	頸部痛		1(1.3%)	1(1.3%)	2(1.3%)
	倦怠感		4(5.2%)	3(4.0%)	7(4.6%)
全身障害及び投与局所様態	胸痛		1(1.3%)	2(2.7%)	3(2.0%)
	脱力		1(1.3%)	1(1.3%)	2(1.3%)
	熱感	2(2.6%)		1(1.3%)	1(0.7%)
	四肢不快感		1(1.3%)		1(0.7%)
	発熱			1(1.3%)	1(0.7%)
	腫脹		1(1.3%)		1(0.7%)
	口渇		1(1.3%)		1(0.7%)
	悪寒	1(1.3%)			
腎及び尿路障害	頻尿	1(1.3%)			

(社内集計 承認時)

●臨床検査値異常変動の発現状況

発現症状名	プラセボ群	50mg群	100mg群	イミグラン錠合計
血液学的検査	白血球数減少			1(0.7%)
	好酸球増多	1(1.3%)		
血液生化学的検査	AST(GOT)上昇	1(1.3%)	1(1.3%)	1(0.7%)
	ALT(GPT)上昇		1(1.3%)	1(0.7%)
	CPK上昇	2(2.6%)		1(1.3%)
	K上昇			1(1.3%)
尿検査	尿酸上昇	1(1.3%)		
	尿素窒素上昇	1(1.3%)		
	尿糖陽性			1(1.3%)
	尿ウロビリノーゲン陽性		1(1.3%)	
	尿潜血陽性			1(1.3%)

(社内集計 承認時)

●バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数に関して服薬前後で有意な変動は認められなかった。試験終了時の心電図検査は必須項目とはしていなかったが、試験開始時ならびに終了時ともに心電図検査を行った症例において臨床的に問題となる所見は認められなかった。

また、理学的検査結果についてはいずれの症例においても、服薬前後で臨床的に問題となる異常変動は認められなかった。

坂井文彦ほか:臨床医薬, 17:1163-1187, 2001

海外臨床試験：第Ⅱ相用量反応試験

国内の用量反応試験(第Ⅱ相試験)をブリッジング試験として実施した結果、海外の用量反応試験と臨床効果、安全性において類似性が認められたため、承認の際、審査され評価された海外の臨床試験を紹介します。

【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】

700例(イミグラン錠50mg群303例、イミグラン錠100mg群298例、プラセボ群99例)

【試験方法】

中等度(グレード2)以上の片頭痛発作に対し、イミグラン錠50mg、イミグラン錠100mgもしくはプラセボ錠を1回経口投与した。計3回の異なる片頭痛発作に対し投与した。

【評価方法】

頭痛改善度：服薬時、服薬0.5、1、2、3及び4時間後の頭痛の程度を次の4グレードに判定し、グレード3もしくは2からグレード1もしくは0への改善を有効とした。

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

随伴症状の有無：服薬時、服薬0.5、1、2、3及び4時間後の片頭痛の随伴症状の有無により評価した。

臨床的支障度：服薬時、服薬0.5、1、2、3及び4時間後の臨床的支障度を次の4グレードで評価した。

グレード0:仕事に正常にできる

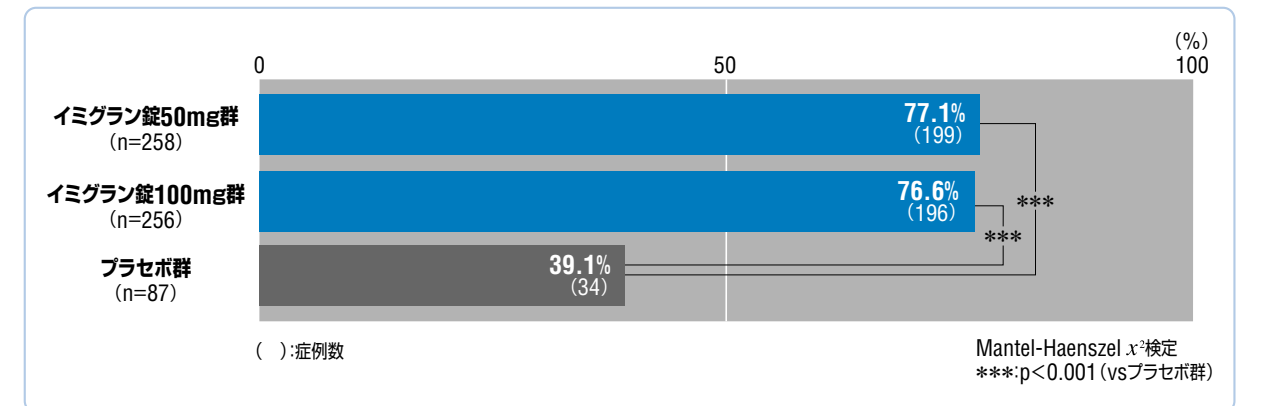
グレード1:仕事に一定支障をきたす

グレード2:仕事にひどく支障をきたす

グレード3:寝込む必要がある

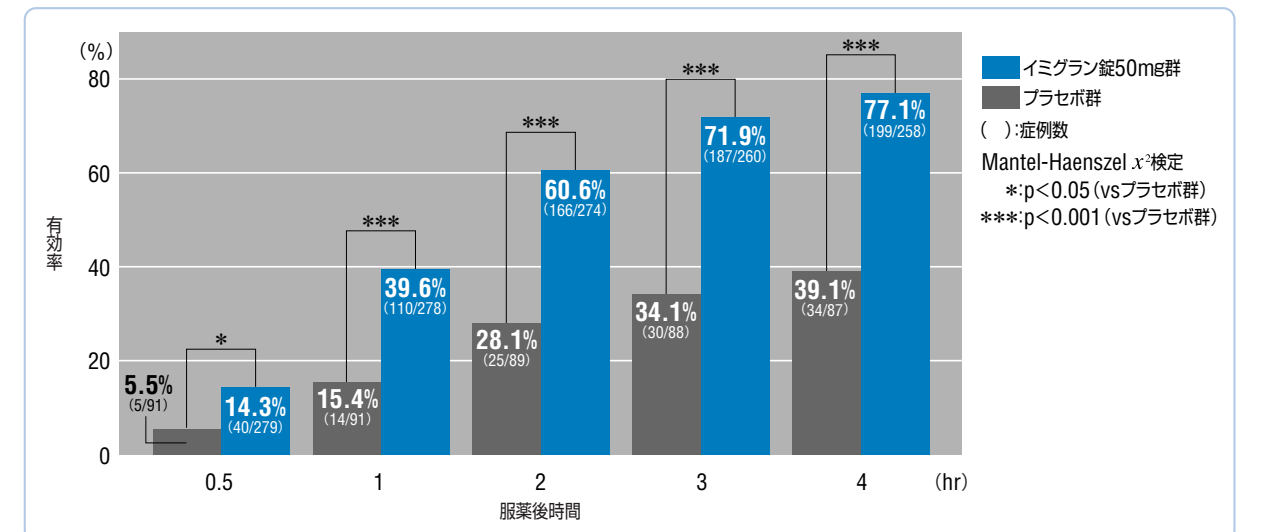
① 頭痛改善度

服薬4時間後の頭痛改善度(有効率)はイミグラン錠50mg群77.1%(199/258例)、イミグラン錠100mg群76.6%(196/256例)であり、これらはプラセボ群39.1%(34/87例)に比し有意に高い有効率を示した。



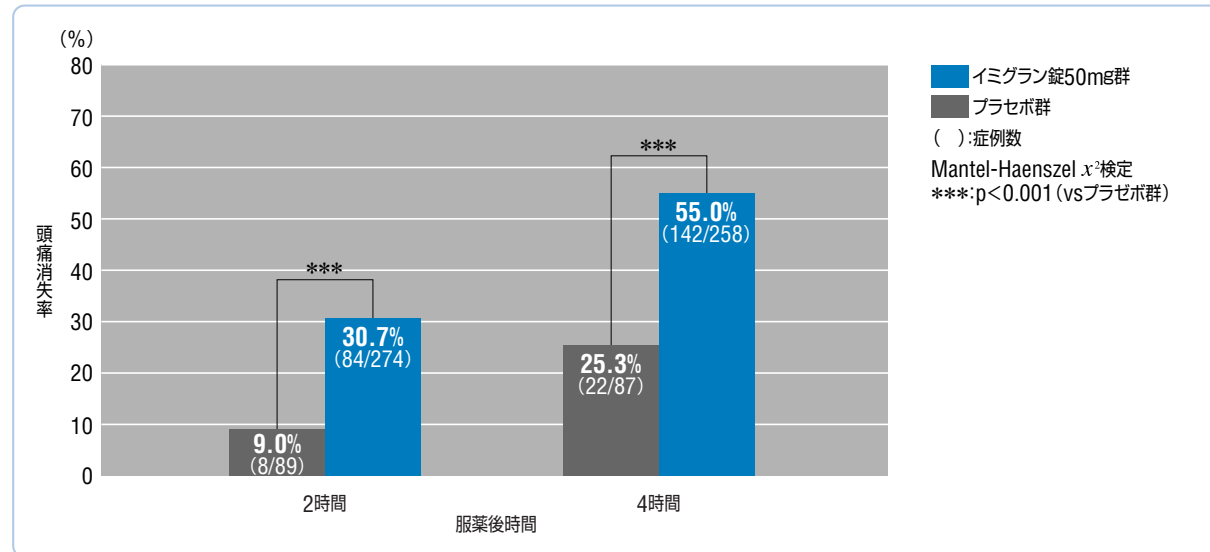
② 頭痛改善度の時間的推移

イミグラン錠50mg群の頭痛改善度(有効率)は、経時的に改善を認め、服薬後30分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有効率を示した。



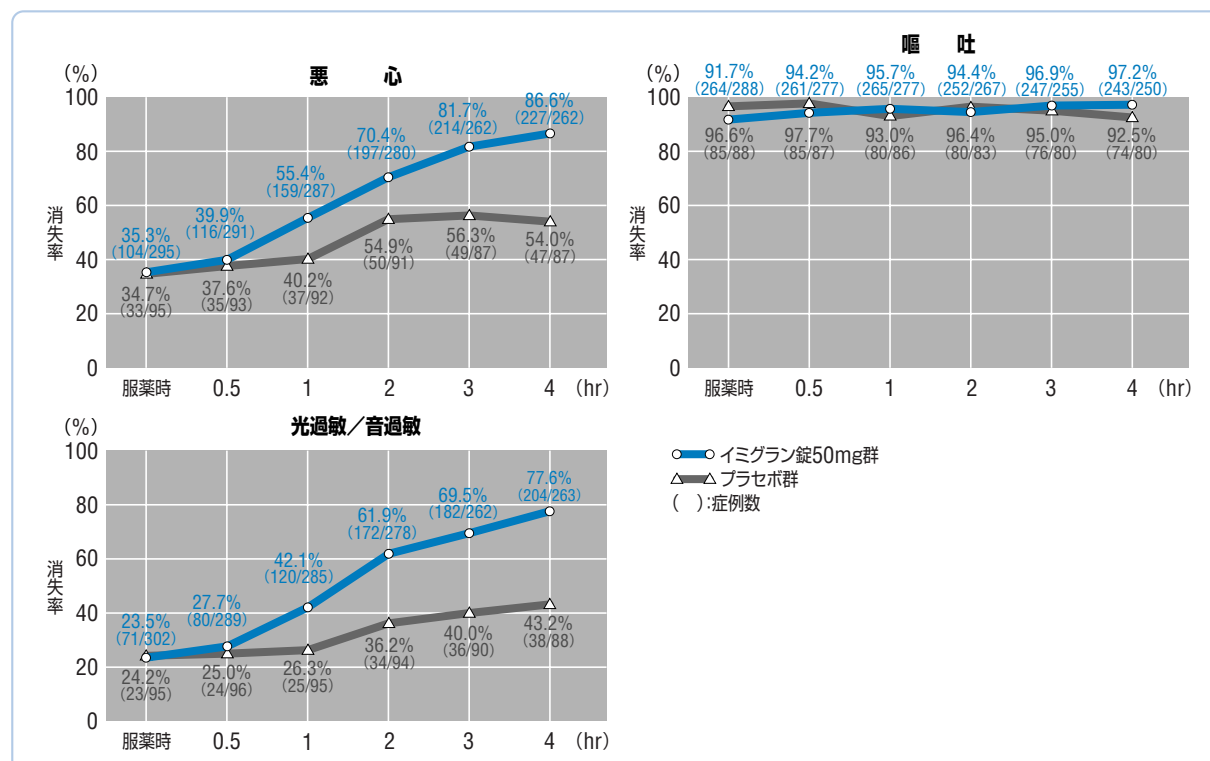
③ 頭痛消失率

イミグラン錠50mg群及びプラセボ群の頭痛消失率(頭痛なし(グレード0)の割合)は、服薬2時間後では30.7% (84/274例)、9.0% (8/89例)、4時間後では55.0% (142/258例)、25.3% (22/87例)であり、いずれの時間においてもイミグラン錠50mg群はプラセボ群に比し有意に高い頭痛消失率を示した。



④ 随伴症状の経時的変化

イミグラン錠50mg群では服薬2時間後及び4時間後の各随伴症状の消失率(各随伴症状が認められない患者の割合)は、悪心においてそれぞれ70.4% (197/280例)、86.6% (227/262例)であり、嘔吐においてはそれぞれ94.4% (252/267例)、97.2% (243/250例)であった。また、光過敏/音過敏においてはそれぞれ61.9% (172/278例)、77.6% (204/263例)であった。

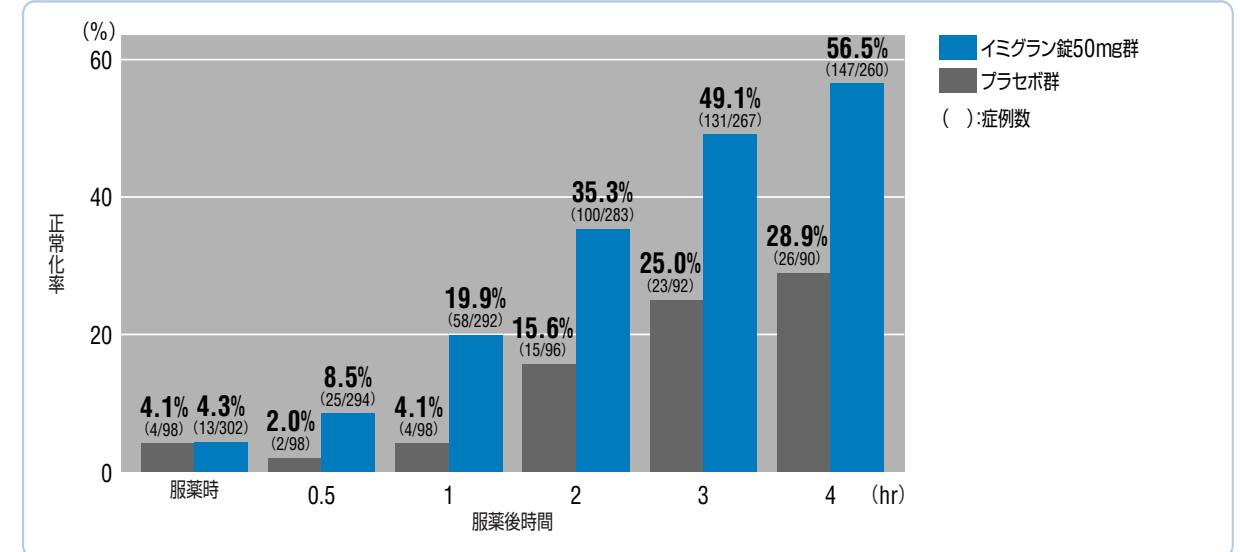


Pfaffenrath, V. et al.: Headache, 38: 184-190, 1998
Bertin, L. et al.: 社内資料(1996)

⑤ 臨床的支障度の時間的推移

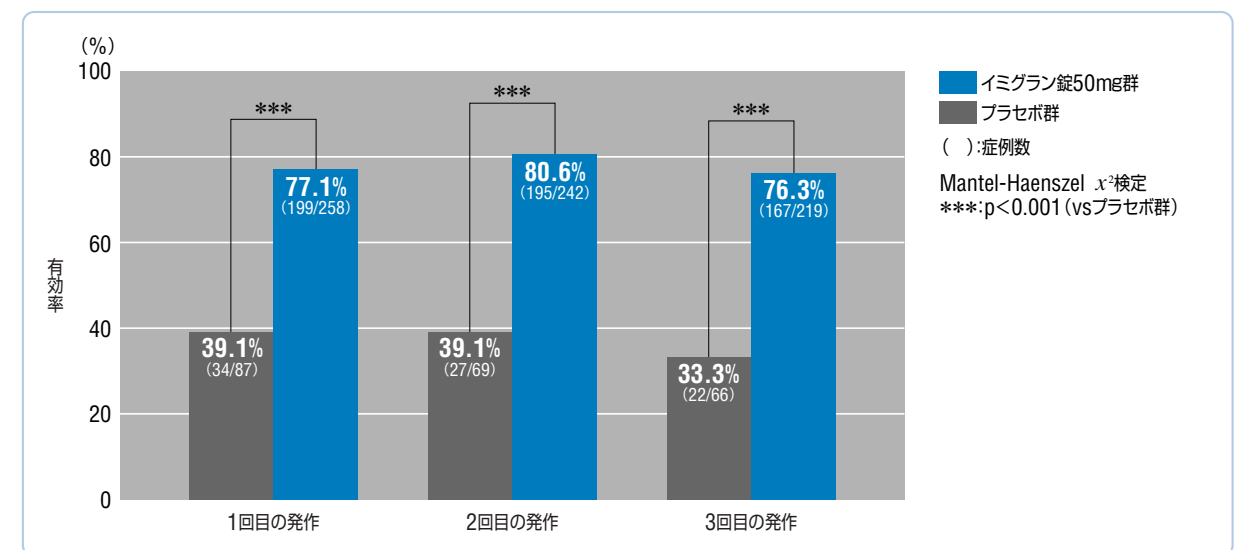
服薬4時間後までの臨床的支障度の正常化率(仕事が正常にできる(グレード0)患者の割合)はイミグラン錠50mg群で56.5% (147/260例)、プラセボ群で28.9% (26/90例)であった。

●日常生活への影響



⑥ 異なる頭痛発作に対する頭痛改善度

イミグラン錠50mg群及びプラセボ群の服薬4時間後の頭痛改善度(有効率)はそれぞれ1回目の頭痛発作では77.1% (199/258例)、39.1% (34/87例)、2回目では80.6% (195/242例)、39.1% (27/69例)、3回目では76.3% (167/219例)、33.3% (22/66例)であった。いずれの発作においても類似した結果であり、イミグラン錠50mg群はプラセボ群に比し有意に高い有効率を示した。



⑦ 副作用

本試験における副作用はプラセボ群で99例中11例(11.1%)、イミグラン錠50mg群で303例中63例(20.8%)、イミグラン錠100mg群で298例中93例(31.2%)であった。その主な副作用(2%以上)はイミグラン錠50mg群では錯感覚、回転性眩暈、胸部圧迫感/胸痛、悪心・嘔吐、倦怠感・疲労であり、イミグラン錠100mg群では傾眠、浮動性めまい(回転性眩暈を除く)、回転性眩暈、胸部圧迫感/胸痛、悪心・嘔吐、口内乾燥、筋骨格痛、重感、圧迫感、倦怠感・疲労、熱感であった。プラセボ群では頭痛、浮動性めまい(回転性眩暈を除く)、回転性眩暈、悪心・嘔吐、重感であった。

Pfaffenrath, V. et al.: Headache, 38: 184-190, 1998
Bertin, L. et al.: 社内資料(1996)

海外臨床試験：第Ⅲ相比較試験

国内の用量反応試験(第Ⅱ相試験)をブリッジング試験として実施した結果、海外の用量反応試験と臨床効果、安全性において類似性が認められたため、承認の際、審査され評価された海外の臨床試験を紹介します。

【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

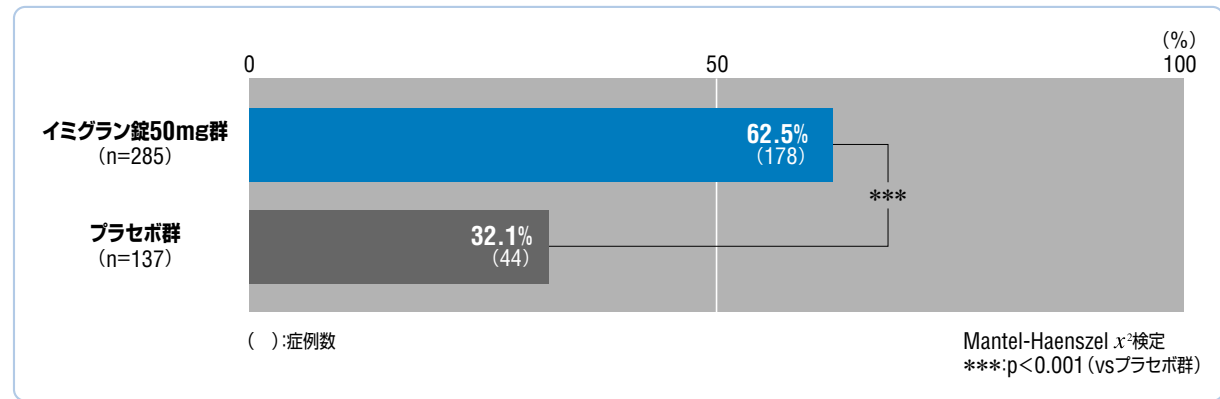
【評価対象例数】
486例(イミグラン錠50mg群332例、プラセボ群154例)

【試験方法】
中等度(グレード2)以上の片頭痛発作に対し、イミグラン錠50mgもしくはプラセボ錠を1回経口投与した。

【評価方法】
頭痛改善度：服薬時、服薬0.5、1、2、3及び4時間後の頭痛の程度を次の4グレードに判定し、グレード3もしくは2からグレード1もしくは0への改善を有効とした。
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

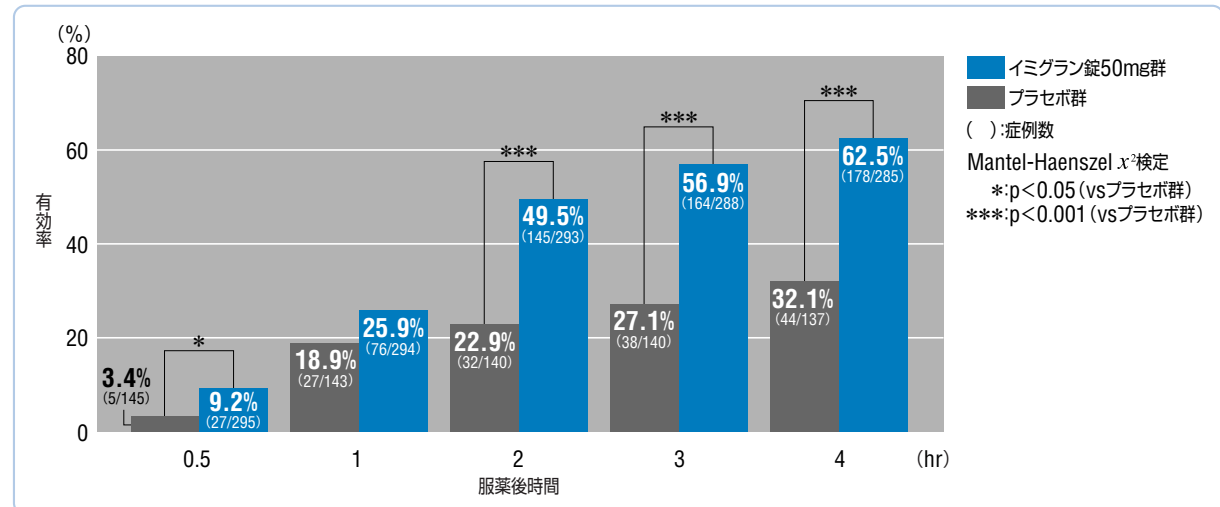
① 頭痛改善度

服薬4時間後の頭痛改善度(有効率)はイミグラン錠50mg群62.5%(178/285例)であり、プラセボ群32.1%(44/137例)に比し有意に高い有効率を示した。



② 頭痛改善度の時間的推移

服薬1時間後を除く各評価時間(服薬0.5時間後、2時間後、3時間後及び4時間後)において、イミグラン錠50mg群はプラセボ群に比し有意に高い有効率を示した。



③ 副作用

本試験における副作用はプラセボ群で156例中12例(7.7%)、イミグラン錠50mg群で332例中49例(14.8%)であった。その主な副作用(2%以上)はイミグラン錠50mg群では浮動性めまい(回転性眩暈を除く)、悪心・嘔吐であった。プラセボ群では2%以上の副作用はなかった。

Savani, N. et al.: Int J Clin Pract, Suppl. 105:7-15, 1999
Bertin, L. et al.: 社内資料(1996)

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152例中、48例(31.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、身体各部の痛み10例(6.6%)、悪心・嘔吐10例(6.6%)、動悸7例(4.6%)、倦怠感7例(4.6%)であった(承認時)。使用成績調査2,869例中、360例(12.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、悪心・嘔吐98例(3.4%)、痛み69例(2.4%)、眠気74例(2.6%)、倦怠感52例(1.8%)、動悸39例(1.4%)、めまい36例(1.3%)、圧迫感31例(1.1%)であった(第9回安全性定期報告時)。

時 期	承認時迄の状況	第9回安全性定期報告時	合 計
調 査 症 例 数	152	2,869	3,021
副作用等の発現症例数	48	360	408
副作用等の発現件数	80	587	667
副作用等の発現症例率 (%)	31.58%	12.55%	13.51%

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9回安全性定期報告時		承認時迄の状況	第9回安全性定期報告時
心臓障害	7 (4.61%)	40 (1.39%)	筋骨格系および結合組織障害	2 (1.32%)	48 (1.67%)
動悸	7 (4.61%)	40 (1.39%)	関節痛	—	10 (0.35%)
頻脈	—	1 (0.03%)	背部痛	—	2 (0.07%)
耳および迷路障害	—	1 (0.03%)	筋痛	—	8 (0.28%)
*耳鳴	—	1 (0.03%)	頸部痛	1 (0.66%)	6 (0.21%)
眼障害	2 (1.32%)	7 (0.24%)	四肢痛	—	1 (0.03%)
眼の異常感	—	1 (0.03%)	重感	—	11 (0.38%)
*眼精疲労	—	1 (0.03%)	肩部痛	—	1 (0.03%)
*眼瞼痙攣	—	1 (0.03%)	*顎関節症候群	—	2 (0.07%)
*眼刺激	1 (0.66%)	—	筋緊張	—	14 (0.49%)
*眼瞼浮腫	1 (0.66%)	—	筋骨格系胸痛	—	1 (0.03%)
光視症	—	1 (0.03%)	筋骨格不快感	1 (0.66%)	—
閃輝暗点	—	1 (0.03%)	神経系障害	12 (7.89%)	145 (5.05%)
霧視	—	1 (0.03%)	自律神経失調	—	1 (0.03%)
視覚障害	—	1 (0.03%)	*注意力障害	1 (0.66%)	—
*涙器障害	—	1 (0.03%)	浮動性めまい	3 (1.97%)	39 (1.36%)
胃腸障害	18 (11.84%)	106 (3.69%)	*異常感覚	—	1 (0.03%)
腹部不快感	—	1 (0.03%)	味覚異常	—	1 (0.03%)
*腹部膨満	1 (0.66%)	—	頭痛	1 (0.66%)	16 (0.56%)
腹痛	—	1 (0.03%)	*知覚過敏	—	4 (0.14%)
上腹部痛	1 (0.66%)	8 (0.28%)	筋緊張亢進	—	1 (0.03%)
*口唇炎	1 (0.66%)	—	感覚鈍麻	2 (1.32%)	21 (0.73%)
*下痢	1 (0.66%)	1 (0.03%)	*錯感覚	1 (0.66%)	1 (0.03%)
悪心	7 (4.61%)	91 (3.17%)	傾眠	5 (3.29%)	74 (2.58%)
唾液腺痛	1 (0.66%)	—	*振戦	—	2 (0.07%)
*胃不快感	2 (1.32%)	3 (0.10%)	精神障害	—	2 (0.07%)
嘔吐	4 (2.63%)	15 (0.52%)	*うつ病	—	1 (0.03%)
口の感覚鈍麻	1 (0.66%)	—	*幻聴	—	1 (0.03%)
*口の錯感覚	1 (0.66%)	—	*幻視	—	1 (0.03%)
全身障害および投与局所様態	18 (11.84%)	124 (4.32%)	腎および尿路障害	—	6 (0.21%)
無力症	2 (1.32%)	16 (0.56%)	*尿意切迫	—	4 (0.14%)
胸部不快感	1 (0.66%)	25 (0.87%)	*頻尿	—	2 (0.07%)
胸痛	2 (1.32%)	8 (0.28%)	呼吸器、胸部および縦隔障害	4 (2.63%)	13 (0.45%)
*悪寒	—	1 (0.03%)	息詰まり感	—	1 (0.03%)
*顔面浮腫	—	1 (0.03%)	*呼吸困難	—	2 (0.07%)
顔面痛	—	1 (0.03%)	*しゃっくり	1 (0.66%)	—
*異常感	1 (0.66%)	1 (0.03%)	咽喉頭疼痛	1 (0.66%)	4 (0.14%)
*冷感	—	3 (0.10%)	*くしゃみ	—	2 (0.07%)
熱感	1 (0.66%)	10 (0.35%)	咽喉刺激感	—	2 (0.07%)
倦怠感	6 (3.95%)	55 (1.92%)	咽喉絞扼感	—	3 (0.10%)
*末梢性浮腫	1 (0.66%)	1 (0.03%)	*あくび	1 (0.66%)	—
疼痛	3 (1.97%)	1 (0.03%)	鼻痛	—	1 (0.03%)
*発熱	1 (0.66%)	—	*鼻部不快感	2 (1.32%)	—
圧迫感	—	21 (0.73%)	皮膚および皮下組織障害	3 (1.97%)	15 (0.52%)
*口渇	1 (0.66%)	4 (0.14%)	*冷汗	1 (0.66%)	—
臨床検査	6 (3.95%)	6 (0.21%)	紅斑	1 (0.66%)	1 (0.03%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.66%)	1 (0.03%)	*多汗症	1 (0.66%)	2 (0.07%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.66%)	—	皮膚疼痛	—	4 (0.14%)
*血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.66%)	—	そう痒症	—	5 (0.17%)
*血中カリウム増加	1 (0.66%)	—	発疹	—	1 (0.03%)
血圧上昇	—	3 (0.10%)	蕁麻疹	—	1 (0.03%)
*尿中ブドウ糖陽性	1 (0.66%)	—	顔面感覚鈍麻	—	1 (0.03%)
*尿中血陽性	1 (0.66%)	—	血管障害	1 (0.66%)	7 (0.24%)
脈拍異常	—	2 (0.07%)	潮紅	—	2 (0.07%)
*白血球数減少	1 (0.66%)	—	*蒼白	—	1 (0.03%)
*尿中ウロビリリン陽性	1 (0.66%)	—	レイノー現象	—	1 (0.03%)
			ほてり	1 (0.66%)	3 (0.10%)

*使用上の注意から予測できない副作用

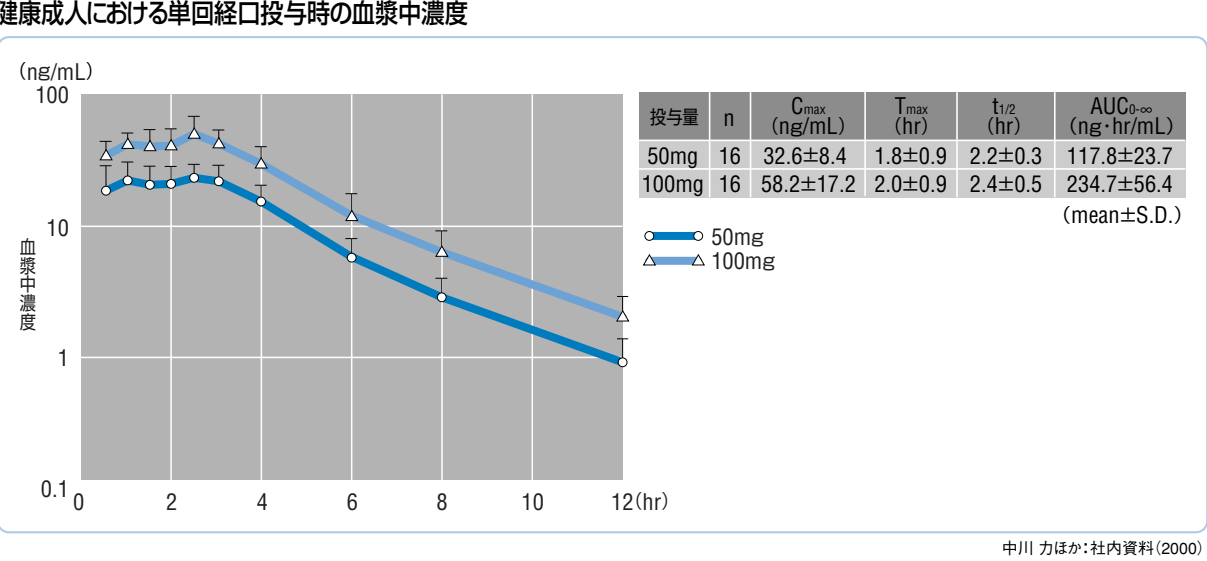
[承認時及び第9回安全性定期報告時 社内集計]

薬物動態

吸収

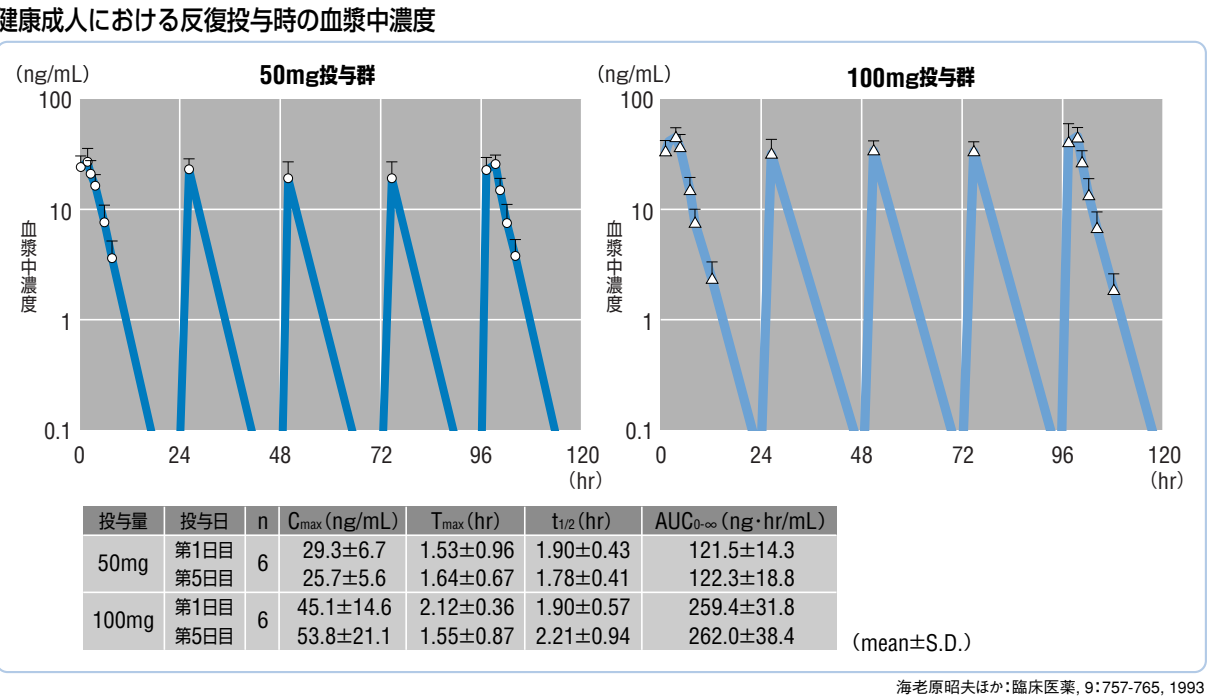
① 血中濃度(単回投与)

健康成人男性16名にイミグラン錠50mg及び100mgを空腹時に単回経口投与した結果、血漿中スマトリプタン濃度推移はいずれの投与量においても二峰性を示した。スマトリプタンは速やかに吸収され、投与後1.5時間までに最初のピークを、投与後2~3時間の間に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。最高血漿中濃度(C_{max})及び血漿中濃度-時間曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)は投与量の増加と共に上昇した。また、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ には、個体間差が認められた。



② 血中濃度(反復投与)

健康成人男性6名にイミグラン錠50mg及び100mgを空腹時に1日1回、5日間反復経口投与した結果、血漿中スマトリプタン濃度は投与第1日目と第5日目で同様の推移を示し、いずれの薬物動態パラメータにおいても大きな差は認められなかった。また、いずれの被験者においても投与後24時間以内には血中からスマトリプタンはほぼ消失していることから、反復投与による血漿中への蓄積性はなく、反復投与によってスマトリプタンの薬物動態は変化しないと考えられた。



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を単回経口投与した場合、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。

L.A.B.GmbH & Co.:社内資料(1992)

分布(ラット)

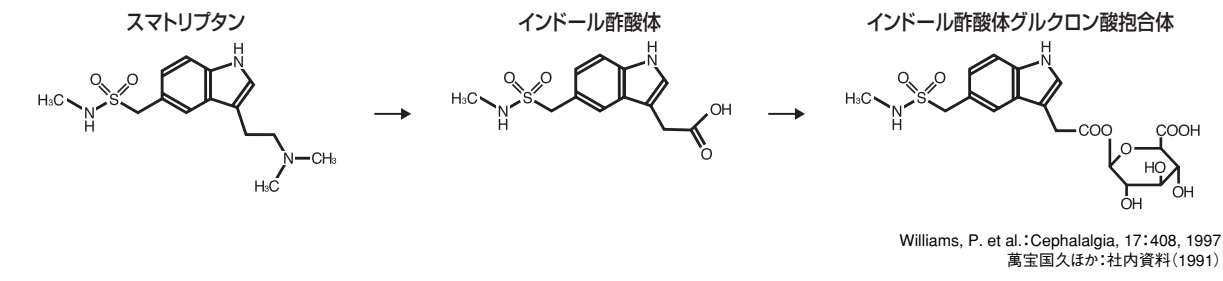
[^{14}C]スマトリプタンコハク酸塩をラットに単回経口投与したとき、大部分の組織中放射能は投与後2時間に最高濃度を示した後、速やかに消失し、特定の臓器への残留性は認められなかった。またラットに反復経口投与した際、単回投与に比べて組織内分布に顕著な差は認められなかった。

[^{14}C]スマトリプタンコハク酸塩を妊娠ラットに経口投与したとき、放射能の胎児への移行性は低く、その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、酸化的脱アミノ化によるインドール酢酸体の生成と、それに続く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16名にイミグラン錠50mgを空腹時に単回経口投与した時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2.3%及び43.5%であった。

中川 カほか:社内資料(2000)

その他の薬物速度論的パラメータ

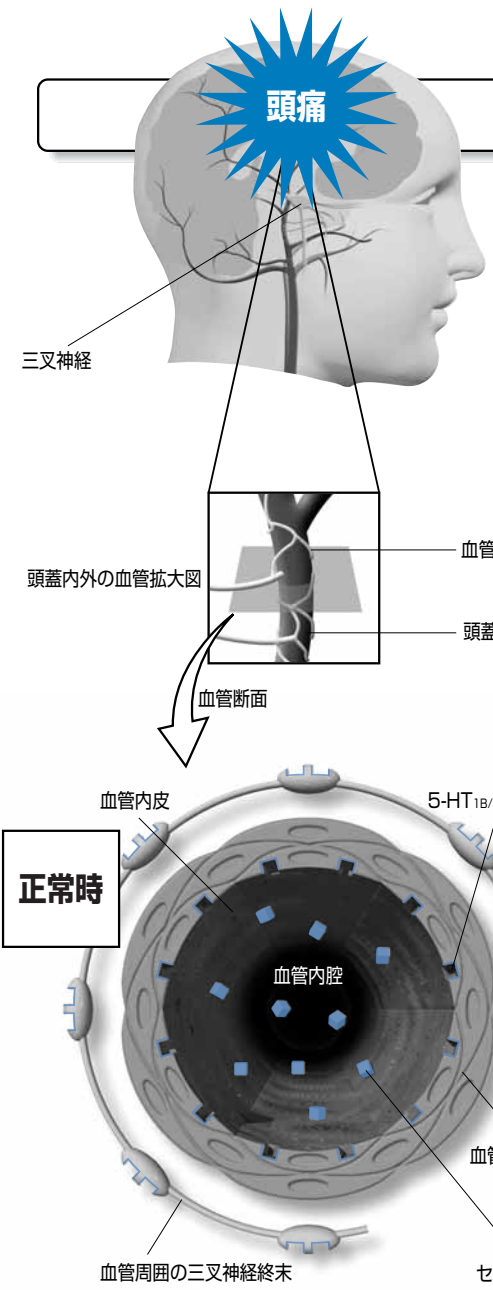
- 血漿蛋白結合率: 約34% (*in vitro*)
 - 皮下投与に対する相対的生物学利用率: 約14%
- Barroe, A. et al.:社内資料(1993)
Duquesnoy, C. et al.:Eur J Pharm Sci, 6:99-104, 1998

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]

非臨床試験に関する事項

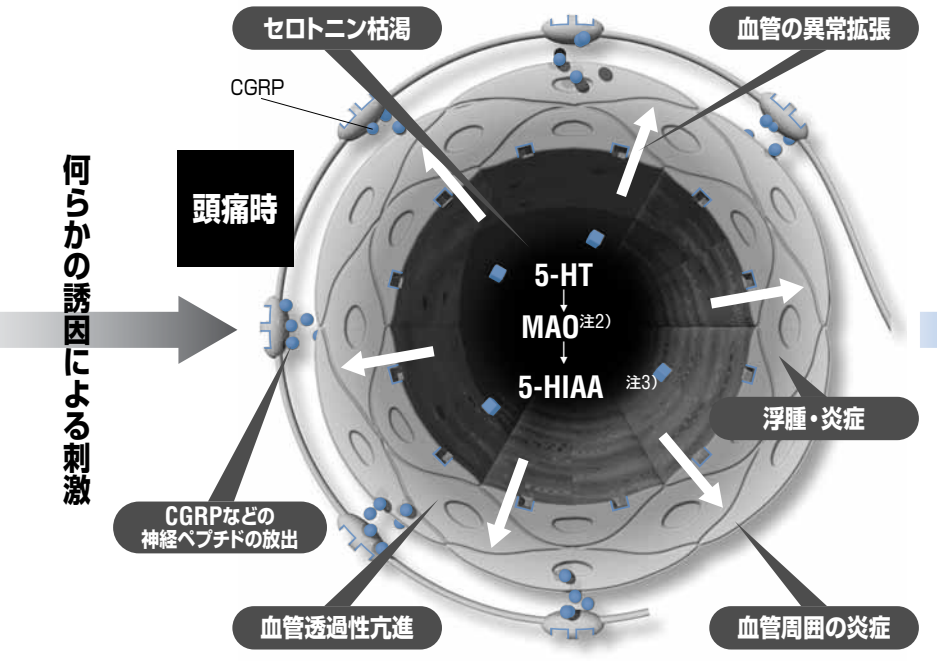
スマトリプタンの作用機序



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^{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¹⁾と三叉神経血管説²⁾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。

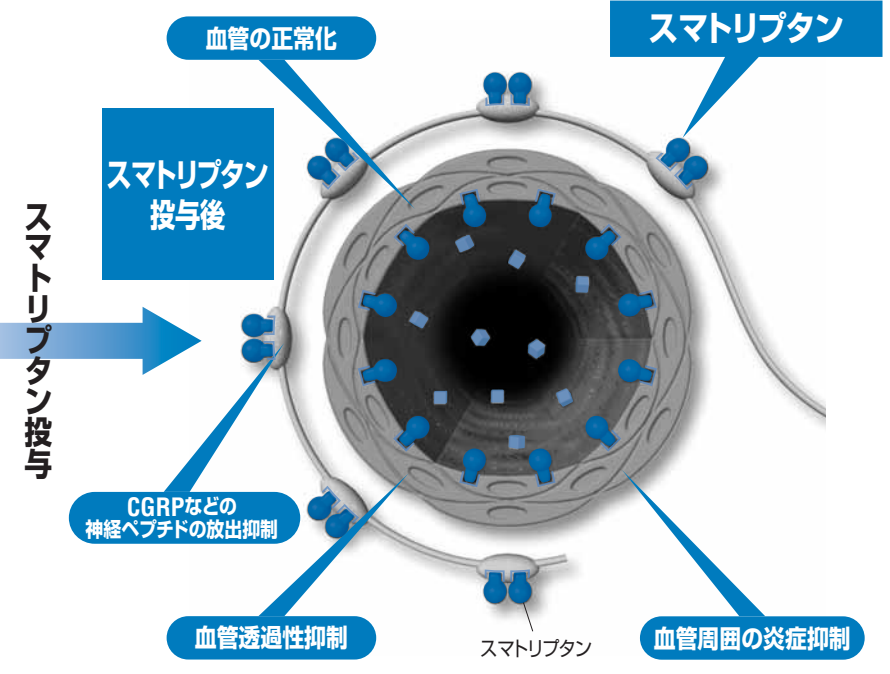


三叉神経血管説
三叉神経終末からCGRP^{注4)}などの神経ペプチドが放出され、血管拡張、血管透過性亢進により、三叉神経支配下の血管周囲に神経原性炎症が起こり、その刺激が痛みとして伝達され頭痛発作が起こる。

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_{1B/1D}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_{1B/1D}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_{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

血管に対する作用

① 5-HT₁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_{1B}受容体及び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}受容体及びヒト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	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_{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	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_{10a}及び5-HT_{10b}受容体はそれぞれ5-HT_{1D}及び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

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

② ヒト摘出脳底動脈に対する作用 (*in vitro*)

試験方法

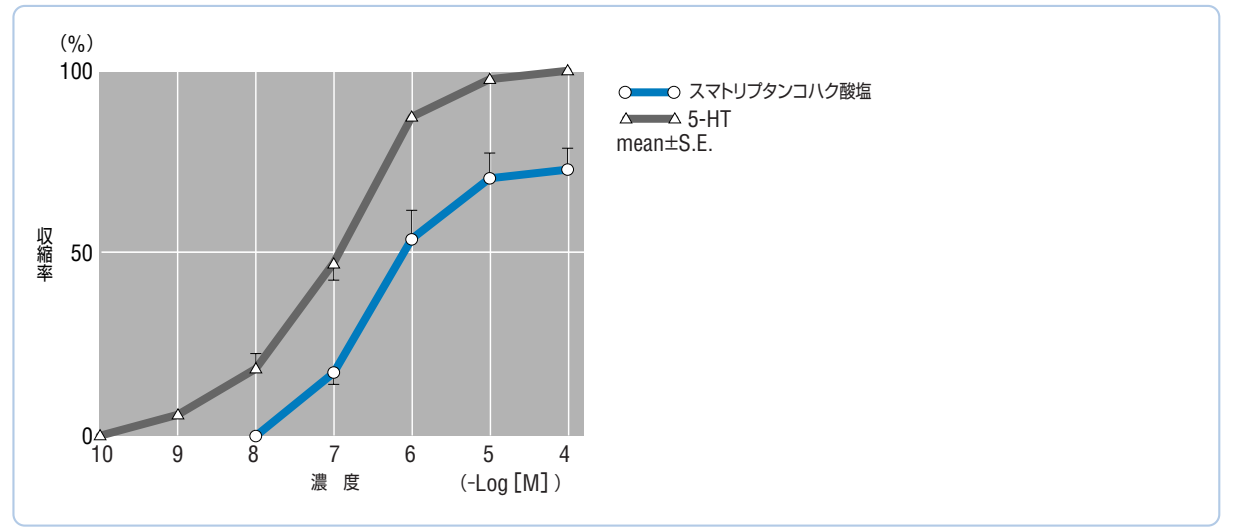
ヒト摘出脳底動脈標本をスマトリプタンコハク酸塩 (10nM~100 μM) を累積的に添加し、張力変化を測定した。また、各種拮抗薬の影響についても検討した。

結 果

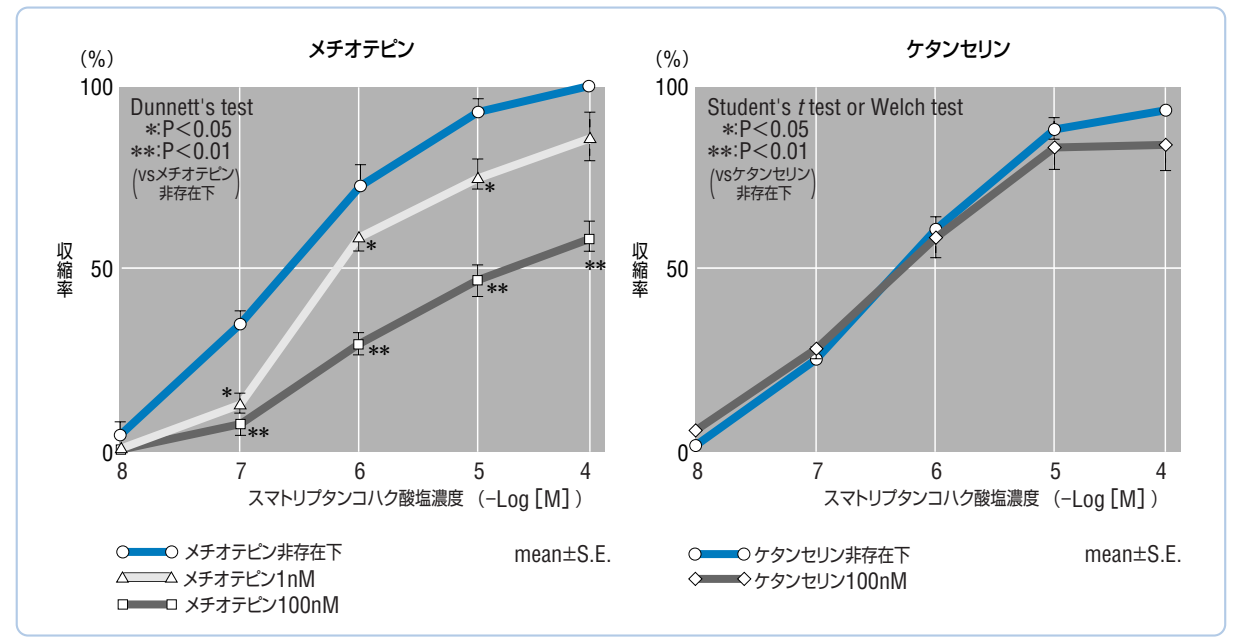
スマトリプタンコハク酸塩は用量依存的な収縮作用を示した。pD₂値は6.45であった。またメチオテピン (5-HT₁拮抗薬) 1nM及び100nMは用量作用曲線を右方に移動させたが、ケタンセリン (5-HT₂拮抗薬) 100nMでは抑制されず、スマトリプタンコハク酸塩によるこの収縮作用は5-HT₁受容体を介する作用と考えられた。

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



ヒト摘出脳底動脈に対する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



メチオテピン:5-HT₁拮抗薬 ケタンセリン:5-HT₂拮抗薬

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

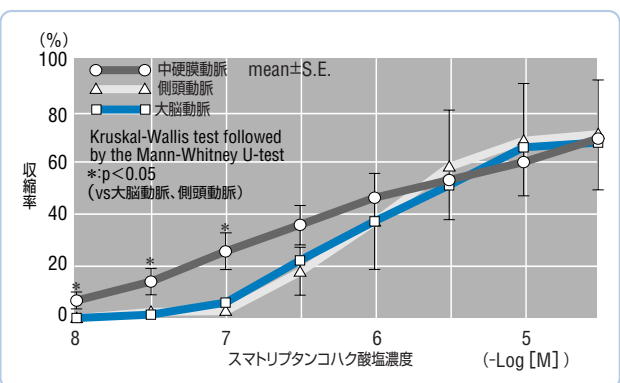
③ ヒト摘出中硬膜動脈、側頭動脈及び大脳動脈に対する作用 (in vitro)

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pD₂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

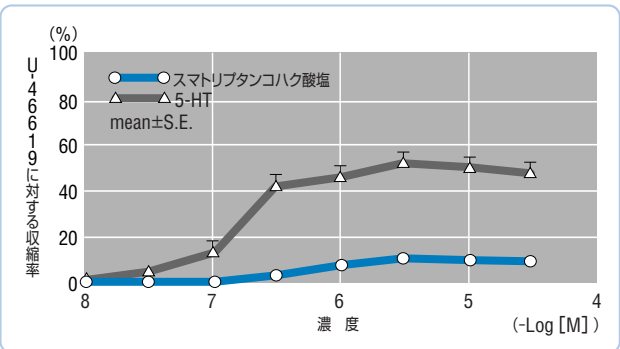
④ ヒト摘出冠動脈に対する作用 (in vitro)

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。



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

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

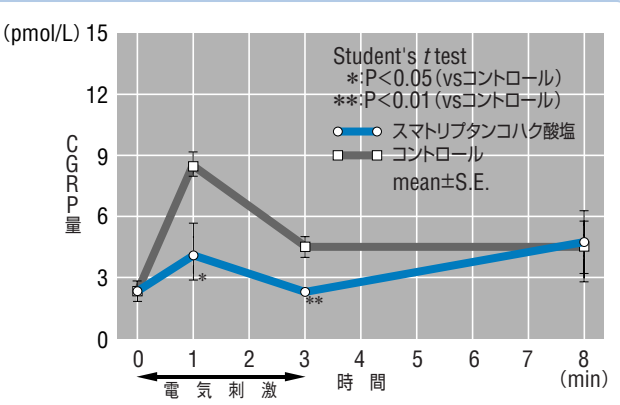
② ラット三叉神経刺激により放出されるCGRPに対する作用 (麻酔ラット)

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

麦角アルカロイドとの比較

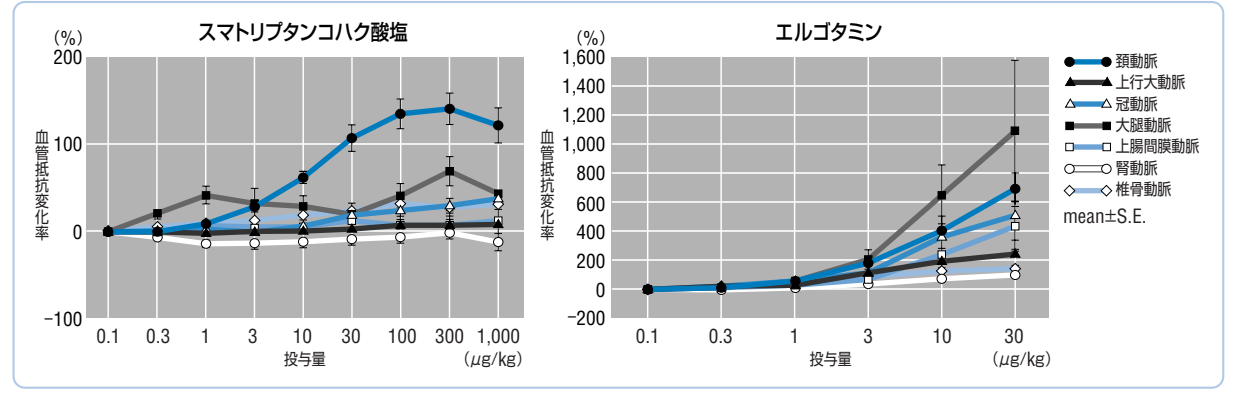
① 頸動脈及びその他各種血管床に対する作用 (イヌ)

試験方法

麻酔したイヌの動脈に装着した電磁血流プローブにより血流量を測定し、血流量と血圧から血管抵抗を算出した。スマトリプタンコハク酸塩 (0.1~1,000 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

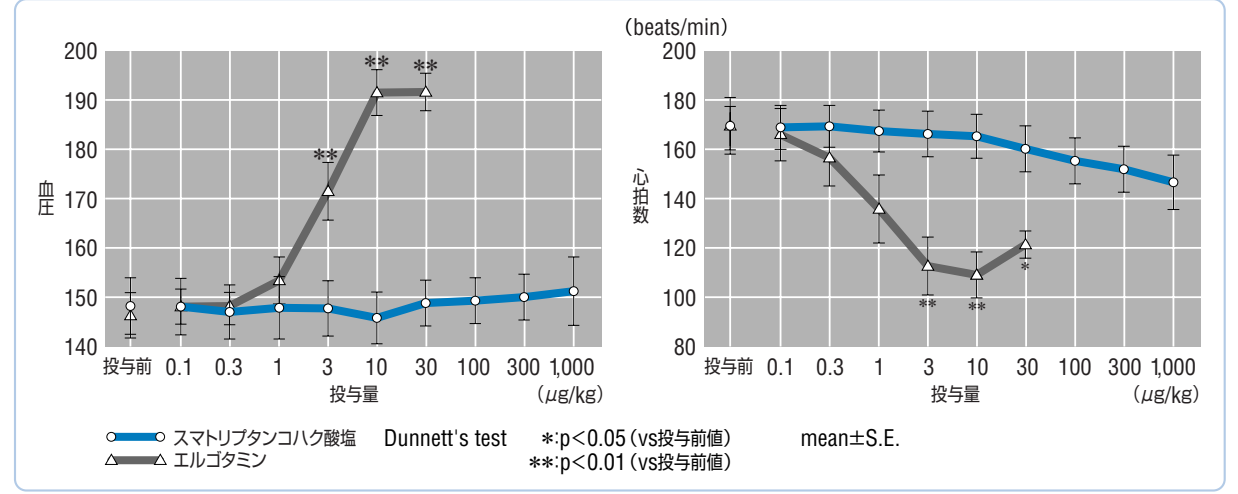
② 血圧、心拍数に対する作用 (イヌ)

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、血圧及び心拍数を測定した。スマトリプタンコハク酸塩 (0.1~1,000 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、有意な減少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、平滑筋等に対する作用を検討し、作用を示した結果のみを記載した。

いずれの症状及び作用はスマトリプタンコハク酸塩の高用量投与時にみられた。

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.	3~100mg/kg	30mg/kg以上で皮膚の紅潮、眼瞼下垂、運動機能低下、触刺激に対する反応低下、異常姿勢		
		p.o.	30~1,000mg/kg	100mg/kg以上で皮膚の紅潮、300mg/kgで眼瞼下垂、1,000mg/kgで流涎		
中枢神経系	抗眼瞼下垂作用	マウス (10)	s.c.	1~10mg/kg	3mg/kg以上で抑制	
	脊髄反射	ラット (4)	s.c.	1~10mg/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.	1~10mg/kg	3mg/kg以上で呼吸数増加 (最大15回/分)	
	摘出心房	モルモット (5)	in vitro	1、10、100μM	10、100μMで軽度収縮力増大、収縮頻度減少	
消化器系及び平滑筋	摘出胃底	ラット (5)	in vitro	1~100μM	10μM以上で収縮	
	摘出回腸	モルモット (5)	in vitro	1~100μM	1μM以上で収縮傾向	
	摘出気管	モルモット (5)	in vitro	1~100μM	100μMで収縮	
その他	局所麻酔作用	皮膚攣縮反射	モルモット (10)	i.d.	0.01~1%	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
i.d.:皮下投与

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

試験項目	動物種	投与 (処置) 経路、期間		投与量 (mg/kg/日) ^{a)} 又は処置濃度	試験結果 (mg/kg/日)	
		経路	期間		概略の致死量	試験結果 (mg/kg/日)
単回投与毒性	ラット ¹⁾	経口		2,100	>2,100	
	イヌ ²⁾	経口		100、500	>500	
	ラット ¹⁾	皮下		250、500、1,000、2,000	♂1,200 ^{b)} 、♀1,400 ^{b)}	
	イヌ ²⁾	皮下		20、100、	>100	
反復投与毒性*	ラット	経口	28週間	5、50、500	50	
	イヌ	経口	26週間	2、10、50	10	
	ラット	経口	78週間	5、50、500	5	
	イヌ	経口	60週間	2、10、50	10	
	ラット	皮下	6週間	1.9、81	9	
	イヌ	皮下	1カ月間	1.6、3.6、8	3.6	
	ラット	皮下	28週間	1.8、64	8	
	イヌ	皮下	6カ月間	1.3、5、12	1	
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験*	ラット*	経口	♂:交配前4週間~剖検時 ♀:交配前2週間~妊娠6日目	10、100、1,000	FO 一般毒性:1,000 生殖能:1,000 次世代:1,000	
	ラット ³⁾	皮下	♂:交配前10週間~剖検時 ♀:交配前3週間~妊娠20日目、 または分娩後22日目	1、9、60	FO:一般毒性:9 生殖能:60 F1:60	
胎児器官形成期投与試験	ラット ⁴⁾	経口	妊娠7日~17日	60、250、1,000	FO 一般毒性:1,000 生殖能:1,000 次世代:1,000	
	ウサギ*	経口	妊娠8日~20日	5、15、50	FO 一般毒性:15 生殖能:50 次世代:15	
	ラット*	皮下	妊娠7日~18日	10、20、40、80	FO:一般毒性:40 生殖能:80 F1:80	
	ウサギ*	皮下	妊娠8日~20日	0.5、2、8	FO:一般毒性:0.5 生殖能:8 F1:8	
周産期、授乳期投与試験	ラット ⁵⁾	経口	FO:妊娠18日~分娩後22日	10、100、1,000	FO 一般毒性:10 生殖能:1,000 次世代: F1:一般毒性:10 生殖能:1,000 F2:1,000	
	ラット ⁶⁾	皮下	妊娠18日~分娩後22日	1、9、81	FO:一般毒性:9 生殖能:81 F1:81	
遺伝毒性*	細菌復帰突然変異	ネズミチフス菌 大腸菌 ネズミチフス菌	直接法 代謝活性化法 直接法 代謝活性化法 ニトロソ化試験	50~5,000μg/plate 100~1,000μg/mL 10mM	陰性	
	酵母遺伝子変換試験	酵母	直接法 代謝活性化法	500~5,000μg/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	75~800μg/mL 100~1,000μg/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 皮下	10or20mg/匹×9回 10mg/匹×3回	ASA及びPCAで陽性反応が同一でない1例ずつに認められたが、抗原性に問題なし	
		ウサギ-モルモット	感作:腹腔内 皮下	50mg/匹×9回 10mg/匹×3回	PCA反応陰性	
依存性		実施せず				
代謝物の毒性	ラット	静脈内	単回	50	毒性は原薬より明らかに弱い	

a):投与量はすべてbase (塩基) の量として表示
b):LD₅₀値

ASA:能動性全身アナフィラキシー
PCA:受動性全身アナフィラキシー

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)萩田孝一ほか:薬理と治療, 21:2071-2091, 1993
5)Adams, M. J. et al.:薬理と治療, 22:3849-3861, 1994
6)Secker, R. C. et al.:薬理と治療, 22:3863-3875, 1994
*:社内資料

製剤の安定性

イミグラン錠50の安定性試験

試験区分	保存条件			包装形態	保存期間	結果 (測定項目：性状、確認試験、溶出試験、 含量、類縁物質、乾燥減量)	
	温度 (℃)	湿度 (%RH)	光				
苛酷試験	温度	50	—	暗所	PTP*1	3カ月	いずれの測定項目においても変化なし。
	温度・湿度	40	75	暗所	褐色ガラス瓶 (開栓)	6カ月	乾燥減量が測定開始時と比較して0.7%増加した。 その他の測定項目は変化なし。
	光	25	—	白色蛍光灯 (1,000Lux) + 近紫外光ランプ (10W/m ²)	PTP*1	白色蛍光灯で50日間(120万Lux・hr)照射後、近紫外光ランプを20時間(200W・h/m ²)照射	いずれの測定項目においても変化なし。
長期保存試験	25	60	暗所	PTP*1	36カ月	乾燥減量が測定開始時と比較して0.3~1.0%増加した。 その他の測定項目は変化なし。	
加速試験	40	75	暗所	PTP*1	6カ月	乾燥減量が測定開始時と比較して0.4~1.2%増加した。 その他の測定項目は変化なし。	

*1：PTP材質：片面無色透明ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔
—：規定せず

社内資料(2003)

取り扱い上の注意／包装／関連情報

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

使用期限：包装に表示

包装

イミグラン錠50：12錠(6錠×2)、60錠(6錠×10)PTP

関連情報

承認番号：21300AMZ00480000

承認年月日：2001年6月20日

薬価基準収載年月日：2001年8月31日

販売開始年月日：2001年8月31日

国際誕生：1991年4月

再審査期間：10年(2011年6月)

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、脳炎、脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、高血圧性脳症 等

海外での報告¹⁾

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 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プタンを投与した症例である。2カ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 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が認められた。</p> <p>1ヵ月後</p> <p>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>

¹⁾ Lancet, 343:1105-1106, 1994

国際頭痛学会による片頭痛の分類^{注)}

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

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