

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成

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

# イミグラン<sup>®</sup>点鼻液20

## IMIGRAN<sup>®</sup> Nasal Spray

剤形	点鼻液
規格・含量	1容器中スマトリプタン20mg含有
一般名	和名：スマトリプタン（JAN） 洋名：sumatriptan（INN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	輸入承認年月日：2003年 4月 16日 薬価基準収載年月日：2003年 6月 6日 発売年月日：2003年 6月 9日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

# IF利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成および提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報および薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

### 3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査および再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

### 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により、薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の特徴および有用性…………… 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
  - (1) 和 名…………… 3
  - (2) 洋 名…………… 3
  - (3) 名称の由来…………… 3
2. 一般名…………… 3
  - (1) 和名 (命名法) …… 3
  - (2) 洋名 (命名法) …… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式および分子量…………… 3
5. 化学名 (命名法) …… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3
7. CAS登録番号…………… 3

## III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分…………… 4
2. 物理化学的性質…………… 4
  - (1) 外観・性状…………… 4
  - (2) 溶解性…………… 4
  - (3) 吸湿性…………… 4
  - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 4
  - (5) 酸塩基解離定数…………… 4
  - (6) 分配係数…………… 5
  - (7) その他の主な示性値…………… 5
3. 有効成分の各種条件下における安定性… 5
4. 有効成分の確認試験法…………… 5
5. 有効成分の定量法…………… 5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形…………… 6
  - (1) 投与経路…………… 6
  - (2) 剤形の区別および性状…………… 6
  - (3) 製剤の物性…………… 6
  - (4) 識別コード…………… 6
  - (5) 無菌の有無…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 6
  - (2) 添加物…………… 6
3. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
4. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
5. 生物学的試験…………… 7
6. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 7
7. 製剤中の有効成分の定量法…………… 8
8. 容器の材質…………… 8
9. 刺激性…………… 8

10. その他…………… 8

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
  - (1) 効能又は効果…………… 11
  - (2) 効能又は効果に関連する  
使用上の注意…………… 11
2. 用法および用量…………… 11
  - (1) 用法および用量…………… 11
  - (2) 用法および用量に関連する  
使用上の注意…………… 12
3. 臨床成績…………… 12
  - (1) 臨床効果…………… 12
  - (2) 臨床薬理試験：忍容性試験…………… 12
  - (3) 探索的試験：用量反応探索試験…………… 13
  - (4) 検証的試験…………… 13
    - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 13
    - 2) 比較試験…………… 13
    - 3) 安全性試験…………… 14
    - 4) 患者・病態別試験…………… 14
  - (5) 治療的使用…………… 14
    - 1) 使用成績調査・特別調査・  
市販後臨床試験…………… 14
    - 2) 承認条件として実施予定の内容  
又は実施した試験の概要…………… 14

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物  
又は化合物群…………… 15
2. 薬理作用…………… 15
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 15
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 15

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 20
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 20
  - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 20
  - (3) 通常用量での血中濃度…………… 20
  - (4) 中毒症状を発現する血中濃度…………… 22
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 22
  - (1) 吸収速度定数…………… 22
  - (2) バイオアベイラビリティ…………… 22
  - (3) 消失速度定数…………… 22
  - (4) クリアランス…………… 22
  - (5) 分布容積…………… 22
  - (6) 血漿蛋白結合率…………… 22
3. 吸 収…………… 23
4. 分 布…………… 23
  - (1) 血液—脳関門通過性…………… 23

(2) 胎児への移行性	23
(3) 乳汁中への移行性	24
(4) 髄液への移行性	24
(5) その他の組織への移行性	24
5. 代謝	24
(1) 代謝部位および代謝経路	24
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種	24
(3) 初回通過効果の有無およびその割合	25
(4) 代謝物の活性の有無および比率	25
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	25
6. 排泄	25
(1) 排泄部位	25
(2) 排泄率	25
(3) 排泄速度	25
7. 透析等による除去率	25
(1) 腹膜透析	25
(2) 血液透析	25
(3) 直接血液灌流	25

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	26
2. 禁忌内容とその理由	26
3. 効能・効果に関連する使用上の 注意とその理由	27
4. 用法・用量に関連する使用上の 注意とその理由	27
5. 慎重投与内容とその理由	28
6. 重要な基本的注意とその理由 および処置方法	30
7. 相互作用	31
(1) 併用禁忌とその理由	31
(2) 併用注意とその理由	32
8. 副作用	33
(1) 副作用の概要	33
1) 重大な副作用と初期症状	33
2) その他の副作用	34
(2) 項目別副作用発現頻度および 臨床検査値異常一覧	34
(3) 基礎疾患、合併症、重症度および手術 の有無等背景別の副作用発現頻度	36
(4) 薬物アレルギーに対する注意 および試験法	36
9. 高齢者への投与	36
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	36
11. 小児等への投与	37
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
13. 過量投与	37
14. 適用上および薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	37
15. その他の注意	38

16. その他	38
---------	----

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	39
2. 毒性	40
(1) 単回投与毒性試験	40
(2) 反復投与毒性試験	40
(3) 遺伝毒性	40
(4) がん原性	40
(5) 生殖発生毒性	40
(6) 局所刺激性	40
(7) その他の毒性	41
〈参考〉スマトリプタンコハク酸塩の毒性 試験成績概要	41
(1) 単回投与毒性(皮下投与)	41
(2) 反復投与毒性(皮下投与)	41
(3) 遺伝毒性	41
(4) がん原性(経口投与)	41
(5) 生殖発生毒性(皮下投与)	41
(6) その他の毒性	42

## Ⅹ. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	43
2. 貯法・保存条件	43
3. 薬剤取扱い上の注意点	43
4. 承認条件	43
5. 包装	43
6. 同一成分・同効薬	43
7. 国際誕生年月日	43
8. 製造・輸入承認年月日 および承認番号	43
9. 薬価基準収載年月日	43
10. 効能・効果追加、用法・用量変更 追加等の年月日およびその内容	43
11. 再審査結果、再評価結果公表 年月日およびその内容	43
12. 再審査期間	43
13. 長期投与の可否	44
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	44
15. 保険給付上の注意	44

## Ⅺ. 文献

1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	46

## Ⅻ. 参考資料

主な外国での発売状況	47
------------	----

## Ⅻ. 備考

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

スマトリプタンコハク酸塩（以下スマトリプタン）は、英国グラクソ・スミスクライン社で開発されたセロトニン（5-hydroxytryptamine; 以下5-HT）受容体のサブタイプである5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体に対して選択的なアゴニスト作用を有する片頭痛治療薬である。

片頭痛の病態生理には不明な点が多いが、頭痛の発現には頭蓋内外の血管拡張が大きく関与し、片頭痛において5-HTの関与が重要視されてきた。片頭痛発作の発現機序として提唱されてきた血管説では、「片頭痛は何らかの誘因によって過剰に放出された5-HTが、まず頭蓋血管を収縮し、その後、5-HTが代謝されて頭蓋血管が拡張して、血管壁に浮腫および炎症が生じる結果起こる」と説明されている<sup>1), 2)</sup>。また、近年になって提唱された三叉神経血管説では、「何らかの誘因により、三叉神経軸索からCGRP（calcitonin gene-related peptide）やsubstance P等のニューロペプチドが遊離され、これらニューロペプチドが三叉神経周囲の血管の透過性亢進や肥満細胞の脱顆粒を誘発し、神経原性の炎症が引き起こされる」と考えられている<sup>3)</sup>。

スマトリプタンは、脳動脈に多く存在する5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体に作用し、脳血管系に対して選択的な収縮作用を示すが、末梢血管系に対してはほとんど作用を示さないため、血圧、心拍数に影響を及ぼさずに脳動脈を収縮させる。また、スマトリプタンは三叉神経終末からのCGRPの放出を抑制することから血管周囲の炎症を軽減しているとも考えられている。

このように、スマトリプタンは、脳血管収縮作用および三叉神経終末からのニューロペプチド放出抑制作用を有し、片頭痛の新しい治療薬として高い臨床的有用性が期待されている。

スマトリプタン製剤の開発については、1980年代半ばに英国において臨床試験が開始され、1990年初めに世界で初めて皮下注射剤および錠剤がニュージーランドで承認された。現在スマトリプタン製剤は世界100カ国以上で使用されており、剤形も点鼻液、坐剤が追加され、片頭痛治療薬としては剤形がもっとも豊富である。本邦では、1989年より臨床試験が開始され、まず皮下注射剤が片頭痛・群発頭痛を適応症として2000年1月、その後錠剤が2001年6月に片頭痛を適応症として承認され、臨床使用されている。点鼻液については、2003年4月に片頭痛を適応症として承認され、スマトリプタン製剤としては注射剤、錠剤、点鼻液の3剤形が揃うことになり、さらに患者の症状やニーズに合わせた片頭痛治療が可能となった。

スマトリプタン点鼻液は片頭痛治療薬において本邦で初めての鼻腔内投与による製剤であり、鼻粘膜からの吸収により片頭痛を速やかに改善させる他、悪心・嘔吐により内服困難な患者に対応できるなどの利点を持つ。また、本剤は既に本邦を始め世界各国で販売・使用されている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、その有効成分としている。

## 2. 製品の特徴および有用性

1. 本邦初の点鼻タイプの片頭痛治療薬である。
2. 鼻腔内投与により、速やかに片頭痛を改善させる。
3. 服薬のタイミングが遅れた場合や、悪心・嘔吐を伴う場合に適した剤形である。
4. スマトリプタンは錠剤・注射剤・点鼻液の3剤形により、個々の患者の症状やニーズに合わせた片頭痛治療が可能である。
5. 臨床検査値異常を含む副作用の発現頻度は、総症例数489例中105例（21.5%）であった。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%）、

## I. 概要に関する項目

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）

重大な副作用（頻度不明）としてアナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状、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、てんかん様発作がまれにあらわれることがある。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和 名

イミグラン®点鼻液20

(2) 洋 名

IMIGRAN® Nasal Spray

(3) 名称の由来

Migraine (片頭痛) に由来する。

### 2. 一般名

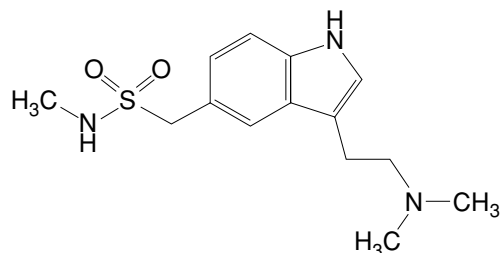
(1) 和 名 (命名法)

スマトリプタン (JAN)

(2) 洋 名 (命名法)

sumatriptan (INN)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式および分子量

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

### 5. 化学名 (命名法)

(和名)：3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルインドール-5-メタンサルホンアミド (IUPAC)

(洋名)：3-[2-(dimethylamino) ethyl]-N-methylindole-5-methanesulfonamide (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：SN-308I (日本)

GR43175X (英国)

### 7. CAS登録番号

103628-46-2 (Sumatriptan)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

劇薬、処方せん医薬品

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄色の粉末

##### (2) 溶解性

###### 1) 各種溶媒に対する溶解度

測定温度：20℃

溶 媒	溶解度	1gを溶解するのに必要な溶媒量 (mL)	日局の表現
ジメチルスルホキシド	340mg/g	2	溶けやすい
メタノール	31mg/mL	32	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	11mg/mL	91	やや溶けにくい
アセトニトリル	8.3mg/mL	121	溶けにくい
水	0.37mg/mL	2703	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	0.20mg/mL	5000	極めて溶けにくい

###### 2) 各種pH溶液に対する溶解度

測定温度：20℃

pH (緩衝液)	溶解度 (mg/mL)	1gを溶解するのに必要な溶媒量 (mL)	日局の表現
pH 1.0 (0.05mol/L 塩酸)	39.6	25	やや溶けやすい
pH 4.0 (Britton-Robinson 緩衝液)	13.9	72	やや溶けにくい
pH 6.8 (Britton-Robinson 緩衝液)	6.4	156	溶けにくい
pH 8.0 (Britton-Robinson 緩衝液)	2.4	417	溶けにくい
pH 10.0 (Britton-Robinson 緩衝液)	0.5	2000	極めて溶けにくい
pH 12.0 (Britton-Robinson 緩衝液)	0.4	2500	極めて溶けにくい

##### (3) 吸湿性

認められない。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約174℃ (分解点：約246℃)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa<sub>1</sub> (3級アミン) = 約9.6

pKa<sub>2</sub> (スルホンアミド) ≥ 12

(6) 分配係数

分配係数 (log P) : -0.73 (1-オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

1) 旋光度

旋光性なし。

2) pH

約9.8 (水溶液 (1→8000)、25℃)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件			包装形態	保存期間	試験結果	
	温度 (℃)	湿度 (%RH)	光				
長期保存試験	25	60	暗所	ポリエチレンボトル (密栓)	36箇月	測定開始時と比較して変化は認められなかった。	
加速試験	40	75	暗所	ポリエチレンボトル (密栓)	6箇月	測定開始時と比較して1箇月で色が微黄白色から淡黄白色に変化したものの、その後6箇月まで淡黄白色であった。その他の変化は認められなかった。	
苛酷試験	温度	60	—	暗所	ポリエチレンボトル (開栓)	1箇月	測定開始時と比較して1箇月で色が微黄白色から黄白色に変化した。その他の変化は認められなかった。
	温度湿度	40	75	暗所	ポリエチレンボトル (開栓)	6箇月	測定開始時と比較して1箇月で色が微黄白色から淡黄白色に変化したものの、その後6箇月まで淡黄白色であった。その他の変化は認められなかった。
	光	25	—	白色蛍光ランプ + 近紫外蛍光ランプ	無色透明ガラスバイアル (曝光)* 無色透明ガラス容器をアルミホイル遮光 (遮光、対照)*	白色蛍光ランプを120万Lux・hr照射後、近紫外蛍光ランプを200W・h/m <sup>2</sup> 照射した。	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

\* : 試料を3mm以下の厚さになるように容器中に広げた。

4. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法 (ペースト法)

5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 投与経路

点鼻

(2) 剤形の区別および性状

容量 (1容器中)	スマトリプタン含量 (1容器中)	性 状
0.1mL	20mg	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。

(3) 製剤の物性

pH：5.0～6.0

(4) 識別コード

なし。

(5) 無菌の有無

本剤は高圧蒸気滅菌されている。

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1容器中スマトリプタンを20mg含有。

(2) 添加物

添加物として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、水酸化ナトリウムを含有する。

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件			包装形態／容器	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 ＋ 専用噴霧器*1	36箇月	測定開始時と比較して内容物の色が暗黄色に変化し、類縁物質がわずかに増加した。その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 ＋ 専用噴霧器*1	6箇月	測定開始時と比較して内容物の色が黄色～暗黄色の範囲内でわずかに変化し、類縁物質がわずかに増加した。その他の変化は認められなかった。	
苛酷試験	温度	50	—	暗所	無色透明ガラスバイアル ＋ 専用噴霧器*1	3箇月	測定開始時と比較して内容物の色が暗黄色にわずかに変化した。含量が1.2%低下し、類縁物質がわずかに増加した。その他の変化は認められなかった。
	光	25	—	白色蛍光灯 ＋ 近紫外 蛍光灯	無色透明ガラスバイアル (曝光)*2 無色透明ガラスバイアル ＋ 専用噴霧器*1 (遮光、対照)	白色蛍光灯で120万Lux・hr照射後、近紫外蛍光灯で200W・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変化した。含量が4.4%低下し、類縁物質が増加した。その他の変化は認められなかった。 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。

### 4. 混入する可能性のある夾雑物

略号 (略称)	化学名 (一般名)	構造式	由来
スマトリプタン二量体	2-[(3-(2-(dimethylamino) ethyl)-5-1 <i>H</i> -indolyl)methyl]-3-(2-dimethylaminoethyl)- <i>N</i> -methyl-1 <i>H</i> -indole-5-methanesulfonamide		副生成物分解物
GR81349X	3-[2-(dimethylamino) ethyl]-3-hydroxy- <i>N</i> -methyl-2-oxo-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-indole-5-methanesulfonamide		分解物
GI135143X	1,2,3a,8,8a-hexahydro -1,1-dimethyl-3a-hydroxy-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i> ]indolium-5-methanesulfonamide		分解物

### 5. 生物学的試験

微生物限度試験は生菌数試験（メンブランフィルター法）および特定微生物試験により行う。

### 6. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル（ペースト法）

## IV. 製剤に関する項目

### 7. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

### 8. 容器の材質

ポリプロピレン、ステンレス、クロロブチルゴム、ガラス

### 9. 刺激性

「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性 (6) 局所刺激性」の項参照。

### 10. その他

特になし。

## V. 治療に関する項目

### 「参考」

本剤は片頭痛を対象に試験を実施した。

なお、片頭痛の診断は、下記の診断基準に従った。

#### 国際頭痛学会による片頭痛の分類<sup>注)</sup>

1.1	前兆を伴わない片頭痛
1.2	前兆を伴う片頭痛
1.2.1	典型的な前兆を伴う片頭痛
1.2.2	前兆遷延型片頭痛
1.2.3	家族性片麻痺性片頭痛
1.2.4	脳底型片頭痛
1.2.5	前兆のみで頭痛を伴わないもの
1.2.6	突発性の前兆を伴う片頭痛
1.3	眼筋麻痺性片頭痛
1.4	網膜片頭痛
1.5	小児周期性症候群（片頭痛との関連が示唆されるもの）
1.5.1	小児良性発作性めまい
1.5.2	小児交代性片麻痺
1.6	片頭痛の合併症
1.6.1	片頭痛発作重積
1.6.2	片頭痛による脳梗塞
1.7	上記分類に属さない片頭痛

#### 国際頭痛学会による片頭痛診断基準<sup>注)</sup>

<p><u>前兆を伴わない片頭痛</u></p> <p>A. 次のB～Dを満足する発作が5回以上ある。</p> <p>B. 頭痛発作が4～72時間持続する。</p> <p>C. 次のうち、少なくとも2項目を満たす。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>片側性頭痛</li> <li>拍動性頭痛</li> <li>中等～強度の痛み（日常生活が妨げられる）</li> <li>階段の昇降など日常的な動作により頭痛が増悪する。</li> </ol> <p>D. 発作中、次のうち1項目を満たす。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>悪心及び/あるいは嘔吐</li> <li>光過敏及び音過敏</li> </ol> <p>E. 次のうち1項目を満たす。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>病歴及び身体・神経所見より器質性疾患を否定しうる。</li> <li>病歴及び/あるいは、身体及び/あるいは神経所見より器質性疾患が疑われても検査により否定できる。</li> <li>器質性疾患が存在しても、経過より片頭痛との関係が否定できる。</li> </ol>
---

<p><u>前兆を伴う片頭痛</u></p> <p>A. 次のBを満足する発作が2回以上ある。</p> <p>B. 次の4項目のうち、3項目を満たす。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>一過性的な前兆があり、脳皮質あるいは脳幹の局所神経症状と考えられる。</li> <li>前兆は4分以上にわたり進展し、2種類以上の前兆が連続して生じてもよい。</li> <li>前兆は60分以上持続することはない。2種類以上の前兆の組合わされるときは、その分持続時間が延長する。</li> <li>頭痛は前兆後60分以内に生ずる（前兆より以前あるいは同時でもよい）。</li> </ol> <p>C. 次のうち1項目を満たす。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>病歴及び身体・神経所見より器質性疾患を否定しうる。</li> <li>病歴及び/あるいは、身体及び/あるいは神経所見より器質性疾患が疑われても検査により否定できる。</li> <li>器質性疾患が存在しても、経過より片頭痛との関係が否定できる。</li> </ol>
---

注) International Headache Society. *Cephalalgia* 1988; 8 (Suppl 7): 9, 12-17, 19-73, 75-92.

## V. 治療に関する項目

2004年、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）共訳による国際頭痛分類 第2版（ICHD-II）が発刊されたので、参考までに記載する。

### 国際頭痛学会による片頭痛の分類<sup>注)</sup>

1.1 前兆のない片頭痛	1.4 網膜片頭痛
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	1.5 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癲癇
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	1.6 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

### 国際頭痛学会による片頭痛診断基準<sup>注)</sup>

<p><b>1.1 前兆のない片頭痛</b></p> <p>A. B～Dを満たす頭痛発作が5回以上ある</p> <p>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）</p> <p>C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす</p> <ol 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> </ol> <p>D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす</p> <ol 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> </ol> <p>E. その他の疾患によらない</p>
---

<p><b>1.2 前兆のある片頭痛</b></p> <p>A. Bを満たす頭痛が2回以上ある</p> <p>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</p> <p>1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの</p> <p>A. B～Dを満たす頭痛が2回以上ある</p> <p>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</p> <ol 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> </ol> <p>C. 少なくとも以下の2項目を満たす</p> <ol 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> </ol> <p>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</p> <p>E. その他の疾患によらない</p> <p>1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの</p> <p>下記を除き1.2.1と同じ</p> <p>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</p> <p>C. その他の疾患によらない</p> <p>1.2.3～1.2.6の診断基準については省略した</p>
---

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

## 1. 効能又は効果

### (1) 効能又は効果

片頭痛

### (2) 効能又は効果に関連する使用上の注意

#### 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（「参考」の項参照）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、クモ膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるため、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およ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。

#### 〈解説〉

- (1) 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無効であり、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、非常に危険であることから設定した。実際に、海外において、器質的疾患により頭痛が起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<sup>4)</sup>がある。
- (2) これらの片頭痛は、「典型的な前兆を伴う片頭痛」とは病態が異なっており、本剤を投与しても効果は期待できないことから設定した。また、これらの片頭痛に本剤を投与した場合の安全性についても確立していない。

## 2. 用法および用量

### (1) 用法および用量

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。

### (2) 用法および用量に関連する使用上の注意

#### 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) 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

#### 〈解説〉

- (1) 本剤は片頭痛の痛みを改善する薬剤であり、頭痛の始まる前（片頭痛の前兆期を含む）に投与しても効果が期待できないことから設定した。
- (2) 本剤投与により頭痛が全く軽減しない場合は、片頭痛ではない可能性があることから設定した。（「1. 効能又は効果（2）効能又は効果に関連する使用上の注意」〈解説〉（1）参照）
- (3) スマトリプタン製剤が前後して使用される可能性があり、注意を喚起するために設定した。  
スマトリプタン製剤それぞれの薬物動態を考慮した場合、点鼻液投与後に注射剤あるいは錠剤を追加投与する際、および錠剤投与後に点鼻液を追加投与する際には「少なくとも2時間以上」の間隔を、また、注射剤投与後に点鼻液を追加投与する際には「少なくとも1時間以上」の間隔をあけて投与する必要がある。なお、スマトリプタン製剤を組み合わせ投与した場合の薬物動態は検討されていない。

## 3. 臨床成績

### (1) 臨床効果

国内で実施された臨床試験（比較検証試験）および海外で実施された臨床試験（比較検証試験）において、スマトリプタン点鼻液20mgが投与された385例の投与120分後の頭痛改善率（有効率）は以下のとおりである。

なお、頭痛改善率は頭痛の程度が「重度」または「中等度」から、「軽度」または「なし」に改善した症例の割合とした。

臨床試験	有効率（20mg）
国内 比較検証試験	63%（68例/108例）
海外 比較検証試験	55%（153例/277例）

### (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人男性6例を対象としたスマトリプタン点鼻液10mg、20mgの単回鼻腔内投与試験および健康成人男性9例を対象としたプラセボ、スマトリプタン点鼻液20mg1日1回5日間の反復鼻腔内投与試験を行い、安全性等について検討した。

その結果、単回鼻腔内投与試験、反復鼻腔内投与試験ともに、自他覚症状、苦味感、前鼻鏡検査、サッカリテスト（反復投与試験のみ）、理学的検査、臨床検査のいずれの検査においても臨床問題となる異常所見、異常変動は認められなかった。

以上の成績より、スマトリプタン点鼻液20mgまでの単回および5日間反復鼻腔内投与の安全性に特に問題はないことが確認された。

### (3) 探索的試験：用量反応探索試験

片頭痛に対するスマトリプタン点鼻液5mg、10mgおよび20mg単回投与時の有効性、安全性ならびに推奨用量について二重盲検群間比較法により検討した。

その結果、投与4時間後までの頭痛改善度と随伴症状の改善度を総合的に評価した「発作全般改善度における改善率（中等度改善以上）」（主要評価項目）は、5mg群で47.4%（27例/57例）、10mg群で46.8%（29例/62例）、20mg群で56.7%（38例/67例）であり、20mg群が他の群に比し高い改善率を示した。

なお、海外の評価方法に準じ、「投与120分後の頭痛改善率（「重度」または「中等度」の頭痛が「軽度」または「なし」に改善した症例の割合）」を評価すると、5mg群で51.0%（25例/49例）、10mg群で58.9%（33例/56例）、20mg群で70.9%（39例/55例）であり、有意な用量反応性が認められた。安全性については、20mg群の有害事象発現率が高かったが、用量に依存して発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。

以上より、本剤の推奨用量は、効果の発現が速く、より確実な効果が期待できる1回20mgが妥当であることが示唆された。

### (4) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

〈外国人による成績〉

欧州において片頭痛に対するスマトリプタン点鼻液4用量（2.5mg、5mg、10mg、20mg）の有効性および安全性について、プラセボを対照とした二重盲検群間比較により検討した<sup>5)</sup>。

その結果、有効性の主要評価項目である「投与120分後の頭痛改善率」は2.5mg群で37%（45例/121例）、5mg群で49%（59例/121例）、10mg群で46%（51例/112例）、20mg群で64%（76例/118例）であり、5mg群、10mg群および20mg群がプラセボ群（25%、16例/63例）に比し有意に高い改善を示し、20mg群は5mg群および10mg群に比し有意に高い改善率を示した。また、20mg群は投与15分後からプラセボ群に比し有意に高い改善を示したことから、20mg群が速効性の期待できる用量であることが示唆された。

投与後24時間以内の副作用発現率はプラセボ群で20%（13例/64例）、2.5mg群で15%（18例/123例）、5mg群で22%（27例/122例）、10mg群で24%（28例/115例）、20mg群で26%（31例/120例）であった。主な副作用（2%以上）は、プラセボ群では味覚障害、めまい／眩暈、悪心／嘔吐、咽喉症状であり、2.5mg群では味覚障害、5mg群では味覚障害、悪心／嘔吐、10mg群では味覚障害、20mg群では味覚障害、刺痛感であった。また、副作用として報告された臨床検査値異常は認められなかった。

以上のことから、スマトリプタン点鼻液2.5mg、5mg、10mgおよび20mgはいずれも優れた忍容性を有し、有効性に関しては20mgが効果発現の速さおよび効果の高さの両面から、低用量より優れていることが確認された。

Peikert A, et al. *Eur J Neurol* 1999; 6: 43.

#### 2) 比較試験

##### (1) 比較検証試験－1

片頭痛に対するスマトリプタン点鼻液20mgの有効性を検証するためにプラセボを対照とした二

## V. 治療に関する項目

重盲検比較試験を実施した。

その結果、有効性の主要評価項目である「投与120分後の頭痛改善率」は、プラセボ群で36.3% (37例/102例)、スマトリプタン点鼻液20mg群で63.0% (68例/108例)であり、スマトリプタン点鼻液20mg群がプラセボ群に比し有意に高い改善率を示した。

副作用発現率は、プラセボ群で13.5% (14例/104例)、スマトリプタン点鼻液20mg群で22.0% (24例/109例)であった。主な副作用(2%以上)は、プラセボ群では嗜眠状態/鎮静であり、スマトリプタン点鼻液20mg群では味覚障害、鼻腔・副鼻腔の疾患、咽喉症状であった。

以上より、スマトリプタン点鼻液20mgはプラセボに比し高い有効性を示し、良好な忍容性が示された。

### (2) 比較検証試験－2

〈外国人による成績〉

欧州において片頭痛に対するスマトリプタン点鼻液10mgおよび20mgの有効性および安全性について、プラセボを対照とした二重盲検群間比較により検討した。

その結果、有効性の主要評価項目である「投与120分後の頭痛改善率」は10mg群で44% (120例/273例)、20mg群で55% (153例/277例)であり、10mg群および20mg群がプラセボ群(25%、34例/138例)に比し有意に高い改善を示し、20mg群は10mg群に比し有意に高い改善率を示した。また、20mg群は投与15分後からプラセボ群に比し有意に高い改善を示した。

副作用発現率はプラセボ群で9% (14例/156例)、10mg群で30% (93例/305例)、20mg群で33% (99例/302例)であった。主な副作用(2%以上)は、プラセボ群では悪心/嘔吐であり、10mg群では味覚障害、悪心/嘔吐、20mg群では味覚障害、悪心/嘔吐、咽喉症状であった。

以上より、スマトリプタン点鼻液10mgおよび20mgは片頭痛治療薬として有効かつ忍容性が良好な薬剤であることが示された。

### 3) 安全性試験

〈外国人による成績〉

海外で片頭痛を対象とした12ヵ月間における片頭痛発現時投与試験(スマトリプタン点鼻液20mg、オープン試験)を実施した結果、前半6ヵ月および後半6ヵ月の頭痛改善率の平均値はそれぞれ78% (評価例数: 116例)、75% (評価例数: 113例)と同様の改善率を示し、スマトリプタン点鼻液20mg/回を長期にわたる複数回の発作に投与しても有効性は低下しなかった。副作用発現回数は、延べ発作回数6,382回中924回(14%)であった。

なお、本試験での頭痛改善率は当該期間中に症例ごとの頭痛改善(投与120分後)をみた発作の割合とした。

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし。

### (5) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当しない。

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

片頭痛の発現機序は十分に解明されていないが、頭蓋内外の血管が過度に拡張することが要因の一つであると考えられている。脳血管の過度の拡張を引き起こす物質として、アセチルコリン、ヒスタミン、ブラジキニン、CGRP、サブスタンスP等の各種ペプチドがあげられるが、特に、5-HTに関しては、片頭痛発作中に血小板中の5-HT濃度が低下していることや片頭痛発作後に5-HTの代謝産物である5-HIAA（5-hydroxyindolacetic acid：5-ヒドロキシインドール酢酸）が尿中に増加すること、レセルピン投与により血中5-HT濃度が減少すると片頭痛発作が起こること、5-HTの静脈内投与により発作が改善されることなどから、片頭痛発作に重要な関わりを持つことが考えられている。しかし、5-HT自身は、多くの重篤な副作用を引き起こすため、治療薬としては適さない。

5-HT受容体は、リガンドバイディング試験や薬理的性質等により5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3</sub>等のサブタイプに分類されているが、5-HT<sub>1</sub>受容体はさらに、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub>等に分類されている。これらのうち、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub>受容体は、ヒトやイヌの脳底動脈等の脳動脈に多く存在しており、片頭痛との関係が考えられている。

5-HT<sub>1</sub>受容体作動薬であるスマトリプタンコハク酸塩は、5-HT<sub>1</sub>受容体特に5-HT<sub>1B</sub>および5-HT<sub>1D</sub>受容体に対して選択性が高く、硬膜血管等の脳血管系に対して収縮作用を示すが、それ以外の血管系に対してはほとんど作用を示さないか、弱い作用しか示さない。また、近年、三叉神経終末から放出されるCGRPが、三叉神経支配下の血管周囲に炎症を起こし、これが片頭痛の原因の一つになっているという説もある。スマトリプタンコハク酸塩は、三叉神経終末からのCGRPの放出を抑制して血管周囲の炎症を軽減している可能性も示されている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

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

ラット、ウシの脳神経細胞膜を用いて、リガンドバイディング試験で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求めたところ、5-HT<sub>1D</sub>および5-HT<sub>1A</sub>受容体に対して親和性を示し、特に5-HT<sub>1D</sub>受容体に対して高い親和性を示した<sup>6)</sup>。

また、ヒトの5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>1B</sub>受容体に対して、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は、イヌ摘出伏在静脈標本（5-HT<sub>1</sub>受容体）を用量依存的に収縮させ、この作用は、非特異的5-HT<sub>1</sub>受容体拮抗薬メチオテピンにより競合的に抑制されたが、他の受容体拮抗薬により影響されなかった。また、ウサギ摘出大動脈標本（5-HT<sub>2</sub>受容体）およびモルモット摘出回腸縦走筋標本（5-HT<sub>3</sub>受容体）に対してはほとんど作用を示さなかった<sup>7)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 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)	
	ジヒドロエルゴタミン	スマトリプタン
セロトニン受容体		
5-HT <sub>1A</sub>	1.2 ± 0.2	100 ± 20
5-HT <sub>1C</sub>	39 ± 10	>10,000
5-HT <sub>1D</sub>	19 ± 3	17 ± 3
5-HT <sub>2</sub>	78 ± 20	>10,000
5-HT <sub>3</sub>	>10,000	>10,000
アドレナリン受容体		
α <sub>1</sub>	6.6 ± 0.9	>10,000
α <sub>2</sub>	3.4 ± 0.5	>10,000
β	960 ± 30	>10,000
ドパミン受容体		
ドパミン 1	700 ± 100	>10,000
ドパミン 2	98 ± 10	>10,000
その他		
ムスカリン受容体	>10,000	>10,000
ベンゾジアゼピン受容体	>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。

スマトリプタンのデータはPeroutka McCarthy (1989) より引用。

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。

### 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	5-HT
	pKi	pKi
1D (1D <sub>α</sub> ) 注)	7.9 ± 0.1	8.1 ± 0.04
1B (1D <sub>β</sub> ) 注)	7.9 ± 0.1	8.6 ± 0.1

mean ± S.E. n ≥ 3

注) 5-HT<sub>1Dα</sub> および5-HT<sub>1Dβ</sub>受容体はそれぞれ5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>1B</sub>受容体と改められた。

Saxena PR, et al. *Trends Pharmacol Sci* 1998; **19**: 311.

pKi：Ki値の負対数。値が大きいほど親和性が高い。

#### 2) 摘出血管に対する作用 (*in vitro*)

スマトリプタンコハク酸塩は、ヒトおよびイヌの摘出脳底動脈標本<sup>8), 9)</sup>、イヌ摘出中大脳動脈標本<sup>8)</sup>、ヒトの摘出中硬膜動脈、側頭動脈、大脳動脈標本<sup>10)</sup>、摘出硬膜中の動脈<sup>11)</sup> に対して用量依存的な収縮作用を示した。イヌ脳底動脈の収縮作用は、5-HT<sub>1</sub>受容体拮抗薬メチオテピン<sup>8)</sup>と5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体拮抗薬のGR55562により抑制されたが<sup>5)</sup>、5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗薬ケタンセリン<sup>8)</sup>および5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬オンダンセトロンでは影響されなかった。

また、スマトリプタンコハク酸塩は、イヌの摘出冠動脈や大腿動脈標本に対してほとんど作用を示さなかった<sup>12)</sup> が、ヒト摘出冠動脈において、トロンボキサンA<sub>2</sub>作用薬であるU-46619の0.1 μMで得られる収縮反応に対し、約10%の収縮作用を示した<sup>13)</sup>。

#### 3) 麻酔動物における各種血管床に対する作用<sup>14)</sup>

スマトリプタンコハク酸塩は、皮下および静脈内投与において麻酔したイヌの頸動脈血管抵抗を用量依存的に上昇させた。特に静脈内投与では大動脈、上腸間膜動脈、椎骨動脈等の血管抵抗に

対しては、ほとんど作用しなかった。この頸動脈血管抵抗上昇は、メチオテピンにより抑制されたが、他の拮抗薬によりほとんど影響を受けなかった。また、麻酔ネコでも頸動脈血管抵抗を用量依存的に上昇させた。

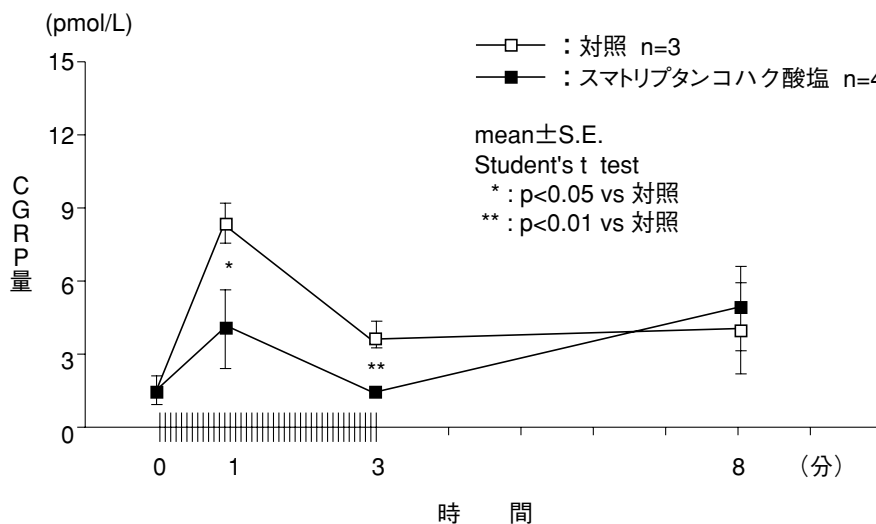
#### 4) 5-HT<sub>1A</sub>受容体に対する作用

バインディングアッセイで5-HT<sub>1A</sub>受容体にも親和性を示したが、スマトリプタンコハク酸塩は、モルモット摘出回腸の電気刺激による収縮に対して作用を示さず、ラットに5-HT<sub>1A</sub>受容体作動薬である8-OH-DPATを投与した時に認められる特徴的な行動変化を起こさず、さらに、ラット背側縫線核に投与しても、弱い血圧、心拍数の低下を示したに過ぎないなど、5-HT<sub>1A</sub>を介すると考えられる薬理作用は、ほとんど認められなかった。

#### 5) 三叉神経に対する作用

##### ①ラット三叉神経刺激により放出されるCGRPに対する作用（腹腔内投与）<sup>15)</sup>

麻酔ラットを用いて、三叉神経節の電気刺激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。その結果、三叉神経節の電気刺激により放出されるCGRP量は、スマトリプタンコハク酸塩（300 μg/kg, i.p.）により有意に抑制された。



ラット三叉神経刺激により放出されるCGRP量に対する作用

##### ②ヒト片頭痛発作時の血中ニューロペプチドの変化

〈外国人による成績〉

片頭痛発作時、患者の外頸静脈血中のニューロペプチド量の変化を測定した。CGRPは上昇したが、サブスタンスP、VIP (vasoactive intestinal polypeptide: 血管作動性腸管ペプチド) およびニューロペプチドYはほとんど変化しなかった (Goadsby PJ, et al. *Ann Neurol* 1990; **28**: 183.)。なお、片頭痛発作時におけるCGRPの上昇は、スマトリプタンの3mgまたは6mg<sup>注)</sup>の皮下投与により抑制されることも報告されている<sup>16)</sup>。

注) 日本における承認用量 (皮下投与) は1回3mgである。

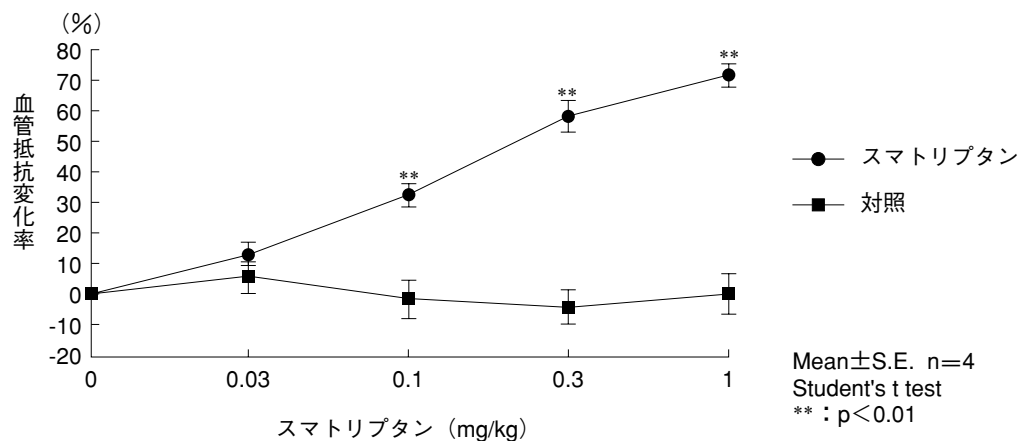
#### 6) 鼻腔内投与による効力を裏付ける試験成績

麻酔した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を介して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 (左大腿動脈カニューレより圧トランスデューサーを介して測定) および頸動脈血流量より算出した。その結果、スマトリプタンを鼻腔内に投与することにより、用量依存的な頸動脈血管

## VI. 薬効薬理に関する項目

抵抗の上昇が認められた。この頸動脈血管抵抗の上昇は、コントロール群と比較して0.1mg/kg以上の投与で有意であった。

スマトリプタンは鼻腔内投与によって麻酔イヌの頸動脈血管抵抗を上昇させたことから、鼻腔内投与により片頭痛改善作用を示すと考えられる。

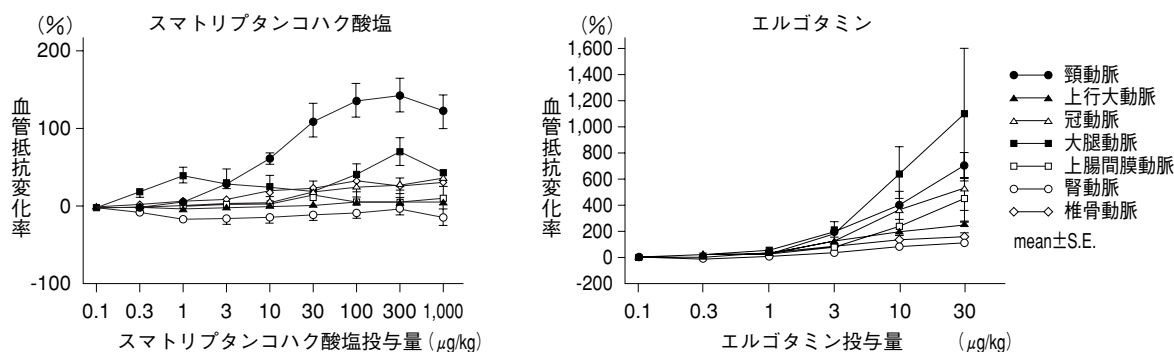


麻酔イヌ頸動脈血管床に対するスマトリプタン鼻腔内投与による作用

### 7) 麦角アルカイドとの試験成績

#### (1) 頸動脈およびその他各種血管床に対する作用 (静脈内投与)

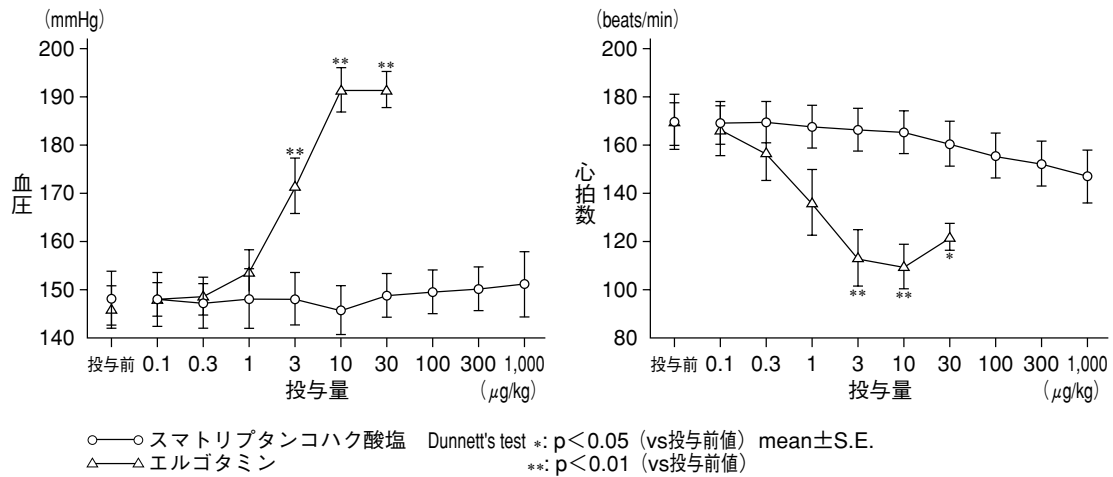
麻酔したイヌの動脈に装着した電磁血流プローブにより血流量を測定し、血流量と血圧から血管抵抗を算出した。スマトリプタンコハク酸塩 (0.1 ~ 1,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) およびエルゴタミン (0.1 ~ 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) を累積的に静脈内投与し、各種動脈の血管抵抗に対する作用を検討した。その結果、スマトリプタンコハク酸塩およびエルゴタミンは、頸動脈血管抵抗を用量依存的に増加させた。また、エルゴタミンは上行大動脈、冠動脈、上腸間膜動脈、腎動脈の血管抵抗を用量依存的に増加させたが、スマトリプタンコハク酸塩は、それらの血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<sup>14)</sup>。



各種血管床に対する作用

(2) 血圧、心拍数に対する作用（静脈内投与）

麻酔した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、血圧およ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  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）とエルゴタミン（0.1～30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）は累積的に静脈内に投与した。その結果、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ず、30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の用量で心拍数の減少傾向がみられたが、有意差は認められなかった。一方、エルゴタミンは、用量依存的な血圧の上昇と心拍数の減少を示した<sup>14)</sup>。



血圧および心拍数に対する作用

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし。

(2) 最高血中濃度到達時間

次項参照。

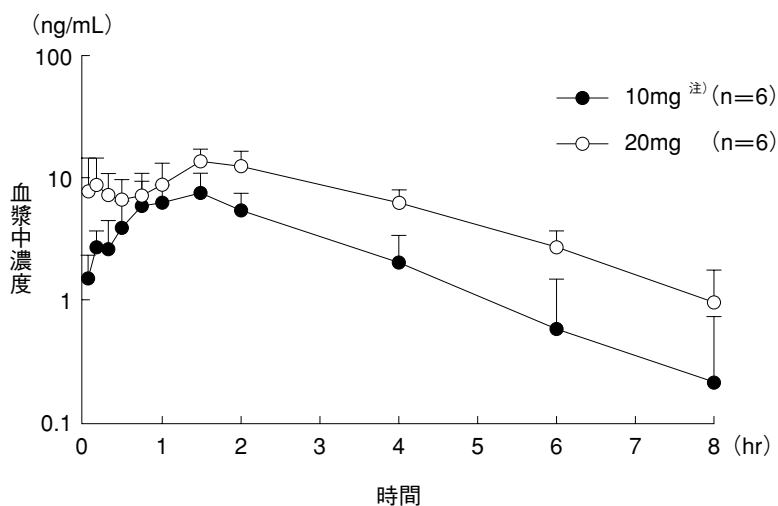
(3) 通常用量での血中濃度

1) 単回投与

日本人健康成人男性6例にスマトリプタン点鼻液10mg<sup>注)</sup> および20mgを単回鼻腔内投与した時の血漿中スマトリプタン濃度の推移および薬物動態パラメータは下記のとおりである。本剤は鼻腔内投与後速やかに吸収され、投与10分後に鼻腔粘膜からの吸収による最初のピークを認め、1.5時間後には嚥下により消化管から吸収された第2のピークを認めた。消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は約2時間であった。

なお、外国人健康成人男性にスマトリプタン点鼻液20mgを単回鼻腔内投与した時の薬物動態パラメータは、日本人の成績と大きな差を認めなかった。また、外国人健康成人女性にスマトリプタン点鼻液20mgを単回鼻腔内投与した時の薬物動態パラメータは、健康成人男性の成績と大きな差を認めなかった。

健康男性における単回鼻腔内投与時の血漿中濃度 (平均値±標準偏差)



投与量	被験者数	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng · hr/mL)
10mg <sup>注)</sup>	6例	6.4 ± 2.7	1.10 ± 0.21	1.54 ± 1.10	23.9 ± 10.2
20mg	6例	12.2 ± 2.9	1.30 ± 0.73	1.87 ± 0.53	54.2 ± 13.3

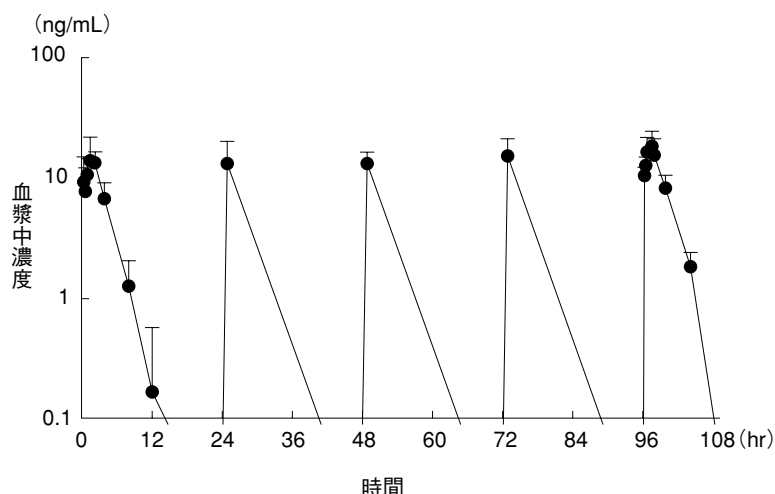
(平均値±標準偏差)

注) 日本における承認用量は1回20mgである。

## 2) 反復投与

日本人健康成人男性6例にスマトリプタン点鼻液20mgを1日1回、5日間反復鼻腔内投与した時の血漿中スマトリプタン濃度の推移および薬物動態パラメータは下記のとおりである。投与5日目の最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) および血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) は投与1日目と比較して約1.3倍高値を示したが、最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) および  $t_{1/2}$  は同様の値であり、スマトリプタン点鼻液の反復投与による蓄積性はなく、薬物動態は変化しないと考えられた。

健康成人における反復鼻腔内投与時の血漿中濃度 (平均値±標準偏差)



投与量	投与日	被験者数	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
20mg 1日1回 5日間	第1日目	6例	13.0±3.6	1.39±0.75	1.83±0.64	60.8±16.3
	第5日目	6例	17.3±3.9	1.27±0.24	1.80±0.59	75.9±20.4

(平均値±標準偏差)

## 3) 肝機能障害患者

〈外国人による成績〉

中等度の肝機能障害患者男女8例および健康成人男女8例にスマトリプタン錠50mgを単回経口投与した時、健康成人と比較して肝機能障害患者の  $C_{max}$  および  $AUC_{0-\infty}$  は約1.8倍に上昇した。

$T_{max}$  および  $t_{1/2}$  に関しては大きな差は認められなかった。

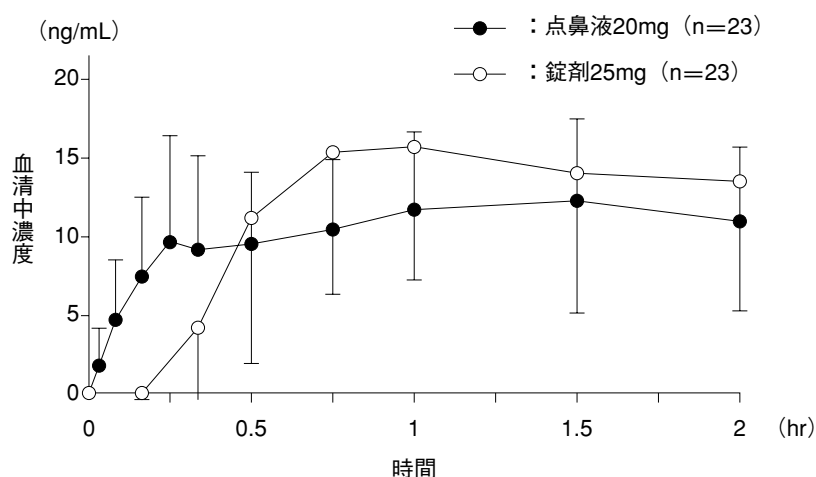
## 4) 経口投与時の薬物動態との比較

〈外国人による成績〉

健康成人男性24例にスマトリプタン点鼻液20mgおよび錠剤25mgを単回投与した時の投与後2時間までの血清中濃度推移は次ページのとおりである。本剤では、経口投与と比較して、鼻腔粘膜からの吸収と思われる速やかな血中濃度の上昇を認めた<sup>17)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

健康成人における点鼻液および錠剤単回投与時の血清中濃度（平均値±標準偏差）



### (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 吸収速度定数

該当資料なし。

### (2) バイオアベイラビリティ<sup>17)</sup>

〈外国人による成績〉

健康成人男性24例に、スマトリプタン点鼻液20mgを単回鼻腔内投与した時の皮下投与に対する相対的バイオアベイラビリティは、平均16%であった。

### (3) 消失速度定数

該当資料なし。

### (4) クリアランス

〈外国人による成績〉

全身クリアランス：健康成人男性24例に、スマトリプタン点鼻液20mgを単回鼻腔内投与した時の全身クリアランスは平均7.00L/min (CL/F)であった。

腎クリアランス：健康成人男性24例に、スマトリプタン点鼻液20mgを単回鼻腔内投与した時の腎クリアランスは平均0.21L/min (CLr)であった。

### (5) 分布容積

健康成人男性16例に、スマトリプタン錠50mgを単回経口投与した時の分布容積は、平均1,416L (Vd/F)であった。

### (6) 血漿蛋白結合率

*in vitro*におけるヒト血漿蛋白に対する結合率は約34%であった。

### 3. 吸 収

吸収部位

「1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 通常用量での血中濃度」の項参照

〈参考〉吸収率 (ラット、イヌ)

ラットに、 $^{14}\text{C}$  スマトリプタン  $5\text{mg/kg}$  を鼻腔内投与したとき、静脈内投与時の AUC との比較で算出した鼻腔内投与時の吸収率は  $23 \sim 31\%$  であった。

一方、イヌに  $1\text{mg/kg}$  で鼻腔内投与したとき、静脈内投与時の AUC との比較で算出した鼻腔内投与時の吸収率は良好であった。

〈参考〉腸肝循環

腸肝循環が生じる場合、高い胆汁中排泄およびグルクロン酸抱合体の存在が前提となる。しかしながら、動物における胆汁中排泄は低く、ヒトでも同様と考えられること、また、ヒトにおけるスマトリプタンの主代謝物はインドール酢酸体およびそのグルクロン酸抱合体と考えられることから、ヒトでスマトリプタンが腸肝循環する可能性は低いと考えられた。

### 4. 分 布

#### (1) 血液-脳関門通過性

ほとんど通過しない<sup>18)</sup>。

〈参考〉組織内分布試験 (ラット)<sup>19)</sup>

ラットに  $^{14}\text{C}$  スマトリプタンコハク酸塩  $0.5\text{mg/kg}$  単回皮下投与したとき、血中放射能濃度に対する脳中放射能濃度比が小さいことから、脳への移行性は極めて低いことが示唆された。

#### (2) 胎児への移行性

ヒトの胎盤を用いた *in vitro* の実験で、投与後 4 時間までに単回投与量の  $15\%$  が胎児側に移行した<sup>20)</sup>。

〈参考〉胎児への移行性 (ラット)<sup>19)</sup>

1) 妊娠 12 日目ラットに  $^{14}\text{C}$  スマトリプタンコハク酸塩を  $0.5\text{mg/kg}$  単回皮下投与した。胎盤、羊水、胎児ともに投与 1 時間後に最高濃度を示し、胎盤中の放射能濃度は母体血漿中放射能濃度  $83.8\text{ng/mL}$  の  $1.9$  倍であった。

羊水および胎児での濃度は低く、母体血漿中放射能濃度のそれぞれ  $17$  および  $28\%$  であった。

以後組織内放射能は母体血漿とほぼ平行して消失し、投与後 48 時間では胎盤および胎児にそれぞれの最高濃度の  $2\%$  以下であったが、羊水は検出限界以下であった。

なお、胎児当りの分布率はいずれの時間においても投与量の  $0.001\%$  未満であった。

2) 妊娠 18 日目ラットに  $^{14}\text{C}$  スマトリプタンコハク酸塩を  $0.5\text{mg/kg}$  単回皮下投与した。胎盤、羊水、胎児全身および胎児の各組織いずれにおいても投与 1 時間後に最高濃度を示し、胎盤中の放射能濃度は母体血漿中放射能濃度  $114.3\text{ng/mL}$  の  $1.3$  倍で、胎児全身、胎児の肝臓、腎臓、肺、心臓および血液に母体血漿の  $17 \sim 34\%$  が認められた。

胎児の脳および羊水での濃度は低く、母体血漿のそれぞれ  $7$  および  $8\%$  であった。

投与後 48 時間では羊水および胎児の脳でそれぞれの最高濃度の  $13$  および  $11\%$  を示したが、胎盤、胎児全身および胎児の他の組織ではそれぞれの最高濃度の  $7\%$  以下であった。

なお、胎児当りの分布率はいずれの時間においても投与量の  $0.021\%$  以下であった。

(3) 乳汁中への移行性<sup>21)</sup>

〈外国人による成績〉

5例の授乳婦に、スマトリプタン注射液6mgを単回皮下投与したところ、乳汁中濃度は投与量の0.24%であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

(5) その他の組織への移行性

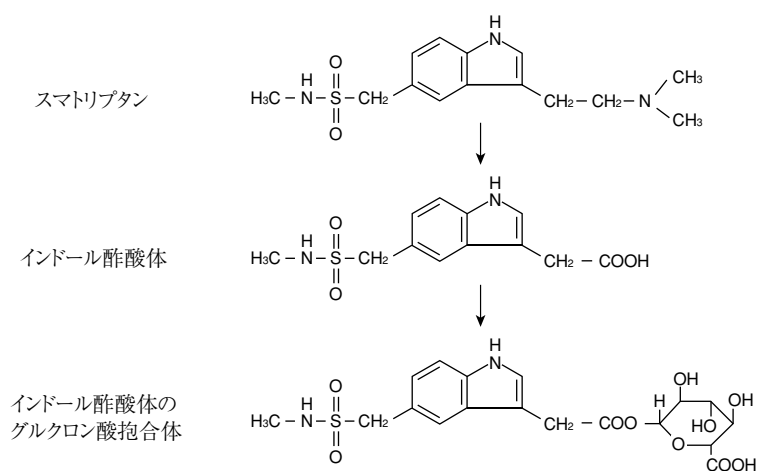
〈参考〉 その他の組織への移行性 (ラット)<sup>19)</sup>

ラットに [<sup>14</sup>C] スマトリプタンコハク酸塩0.5mg/kgを単回皮下投与したところ、大部分の組織中放射能は投与後1時間に最高濃度を示した後速やかに消失し、投与後168時間には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は認められなかった。

## 5. 代謝

(1) 代謝部位および代謝経路

健康成人男性6例にスマトリプタン注射液6mgを1日1回、3日間反復皮下投与した時の投与第1日目において、 $C_{max}$ は、スマトリプタン>インドール酢酸体>インドール酢酸体グルクロン酸抱合体の順に、 $AUC_{0-\infty}$ は、スマトリプタン≒インドール酢酸体>インドール酢酸体グルクロン酸抱合体の順に高い値を示した。また、投与後24時間までの尿中排泄率(投与量に対する%)は、スマトリプタン28.0%、インドール酢酸体36.9%、インドール酢酸体グルクロン酸抱合体11.4%であった。



ヒトにおけるスマトリプタンの推定代謝経路

以上より、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そのグルクロン酸抱合であることが示唆された。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

本剤は主にモノアミノオキシダーゼAにより代謝されると考えられる<sup>22)</sup>。

## (3) 初回通過効果の有無およびその割合

投与初期から血漿中に代謝物（インドール酢酸体）が認められたことから、初回通過効果を受けるものと考えられる。

## (4) 代謝物の活性の有無および比率

*in vitro*において、スマトリプタンの主要代謝物であるインドール酢酸体は、5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub>受容体に対して活性を示さない<sup>23)</sup>。

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない。

## 6. 排泄

## (1) 排泄部位

主に腎。

〈参考〉排泄経路（ラット、イヌ）

ラットに [<sup>14</sup>C] スマトリプタン 5mg/kg を鼻腔内投与した時、投与後 168 時間までの尿および糞中排泄率はそれぞれ、投与量の 81.9～85.8% および 18.4～23.0% であった。さらに屍体残存率は 1% 以下であった。イヌに [<sup>14</sup>C] スマトリプタン 1mg/kg を鼻腔内投与した時、投与後 168 時間までの尿および糞中排泄率はそれぞれ、投与量の 64.8～66.1% および 12.9～15.9% であった。

以上のように、ラットおよびイヌにスマトリプタンを鼻腔内投与した時の排泄は速やかで、放射能の大部分は投与 24 時間後までに排泄された。また、主たる排泄経路は尿であった。

## (2) 排泄率

健康成人男性 6 例にスマトリプタン点鼻液 20mg を単回鼻腔内投与した時のスマトリプタンおよ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、それぞれ投与量の約 3% および約 45% であった。

## (3) 排泄速度

「6. 排泄 (2) 排泄率」の項に記載。

## 7. 透析等による除去率

## (1) 腹膜透析

該当資料なし。

## (2) 血液透析

該当資料なし。

## (3) 直接血液灌流

該当資料なし。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない。

### 2. 禁忌内容とその理由

**【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

〈解説〉

医薬品全般に対する一般的な注意事項として設定した。本剤の成分に対して過敏症の既往のある患者では本剤の投与により、さらに重篤な過敏症状が発現するおそれがある。

**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと）

(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〕

〈解説〉

心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患またはその症状・兆候のある患者、異型狭心症のある患者にスマトリプタン（注射液）を投与した結果、心筋虚血、冠血管攣縮等が発現した例が報告されている<sup>24)~26)</sup>。

**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと）

(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〕

〈解説〉

脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者では、本剤の血管収縮作用により、脳血管障害があらわれる可能性があることから設定した。

**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと）

(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〕

〈解説〉

末梢の血管障害によってみられる病態としては、虚血性大腸炎、レイノー現象、Buerger病、閉塞性動脈硬化症などが考えられるが、末梢血流障害のある患者においては、本剤の血管収縮作用によって、症状を悪化させる可能性が考えられることから設定した。

**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと）

(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〕

〈解説〉

本剤の血管収縮作用により、一過性の血圧上昇を引き起こす可能性が考えられることから設定した。

**【禁忌】** (次の患者には投与しないこと)

- (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]

〈解説〉

本剤は主に肝臓で代謝されるので、肝障害のある患者（特に重篤な場合）では血中濃度が高くなり、本剤の薬理作用が強く発現する可能性があることから設定した。

**【禁忌】** (次の患者には投与しないこと)

- (7) エルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤、あるいは他の5HT<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]

〈解説〉

セロトニン受容体に作用する、エルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤投与中の患者に本剤を投与した場合、薬理的相加作用により重篤な血管の攣縮の発現する危険性が高まるおそれがある。また、他の5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体作動薬を投与中の患者に本剤を投与した場合にも同様に、血管収縮等の作用を相互に増強させるおそれがある。したがって、エルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤、ならびに他の5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体作動薬を投与して24時間以内の患者への本剤の投与は禁忌とした。（「7. 相互作用 (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

**【禁忌】** (次の患者には投与しないこと)

- (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]

〈解説〉

本剤は主にモノアミンオキシダーゼ（MAO）により代謝される<sup>22)</sup>ことからMAO阻害剤によって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（「7. 相互作用 (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）ことから設定した。健康成人女性（42名）を対象とした試験において、MAO-A阻害剤を反復経口投与後にスマトリプタン注射液を単回皮下投与したとき、スマトリプタンのAUC<sub>0-∞</sub>は1.8倍に増加、クリアランスは44%に低下、半減期は1.4倍に延長した。また、健康成人男女（計10名）を対象とした試験においてMAO-A阻害剤を単回経口投与後にスマトリプタン錠を単回経口投与したとき、スマトリプタンのAUC<sub>0-∞</sub>は4.4倍、C<sub>max</sub>は2.6倍に増加し、半減期は1.4倍に延長したとの報告がある<sup>22)</sup>。なお、一般的にはMAO阻害剤の影響は2週間といわれている<sup>27)</sup>。MAO阻害剤として知られる薬剤には、塩酸セレギリン、モクロベミド（本邦未発売）がある。（「7. 相互作用 (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

## 5. 慎重投与内容とその理由

### 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]

#### <解説>

虚血性心疾患は心筋の血行障害により生じるが、その原因は冠動脈硬化による冠動脈の狭窄、攣縮、血栓による閉塞などがほとんどである。

一般に冠動脈疾患の危険因子としては、脂質代謝異常、喫煙、高血圧、糖尿病、肥満、ストレスなどが挙げられている。また、女性ホルモン(エストロゲン)は動脈硬化を抑制することから、虚血性心疾患は閉経前の女性には少なく、中年以降の男性、閉経後の女性に多いといわれている。以上のことから、胸痛、胸部圧迫感が随伴する等の虚血性心疾患を疑わせるような重篤な不整脈のみられる患者、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などに本剤を投与する場合には、不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれるおそれがある。

海外において、更年期障害のためホルモン補充療法をうけている患者に、スマトリプタン(錠剤)を投与して心筋梗塞がみられたという報告がある<sup>28)</sup>。

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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)]

#### <解説>

海外において、てんかん様発作の既往歴のある患者、脳炎等の脳疾患のある患者、痙攣の閾値を低下させることが知られている薬剤<sup>29)、30)</sup>を使用している患者等が、スマトリプタン投与後にてんかん様発作を発現したという症例が報告されていることから設定した。

てんかん様発作が認められた場合には、以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、痙攣の閾値を低下させる薬剤として知られる薬剤には、MAO阻害剤(併用禁忌)、三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬等の向精神薬、抗うつ薬がある。(「7. 相互作用(2) 併用注意とその理由」の項参照)

### 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]

#### <解説>

[2. 禁忌内容とその理由(6)]<解説>参照。

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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]

## 〈解説〉

本剤の排泄経路を考慮して設定した。

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(5) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照]

## 〈解説〉

高齢者におけるスマトリプタンの薬物動態は、健康成人と顕著な差がないことが認められている<sup>23)</sup>。しかしながら、一般に、高齢者では肝機能、腎機能等が低下していることが多く、高い血中濃度が持続する可能性がある。また、一般に高齢者では循環器系疾患を合併している可能性が高いと考えられ、高齢者に本剤を投与する場合、副作用の発現頻度が増加したり、副作用の症状が重症化する可能性が考えられる。

したがって、高齢者に対し本剤を投与する際には、必要に応じ、肝、腎機能検査、心電図等の検査を行い、肝、腎機能低下ならびに循環器系疾患の有無を確認の上、処方すること。

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(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]

## 〈解説〉

本剤はスルホンアミド基を有するため、理論的に、スルホンアミド系薬剤との交叉過敏が推測されることから設定した。

発疹、そう痒等の過敏症状、ショックの前駆症状(不快感、口内異常感、めまい、発汗等)があらわれた場合には、以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、サルファ剤、チアジド系降圧利尿剤、スルホニル尿素系血糖降下剤等のスルホンアミド系薬剤とスマトリプタンとの交叉過敏症の実際の報告はない。

## 〈参考〉

スルホンアミド系薬剤(化学構造上スルホンアミド基(-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>)を有する薬剤)

サルファ剤: スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシシ等

チアジド系降圧利尿剤: ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド等

スルホニル尿素系血糖降下剤: トルブタミド、クロルプロパミド、グリベンクラミド等

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(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]

## 〈解説〉

スマトリプタン投与により、一過性の血圧上昇および末梢血管抵抗の上昇が起こることが報告されている<sup>23)</sup>。

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(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〕

## 〈解説〉

脳血管障害、一過性の脳虚血性発作と診断されたことはないが、問診(家族歴、リスクファクタ

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

一等を含む)や現存する症状等にて脳血管障害の既往が疑われる患者においては、本剤投与前に、より詳細な診察、検査を行うこと。

なお、脳血管障害が認められた場合には、本剤の投与は避けること。「禁忌(3) 禁忌内容とその理由」の項参照)

### 6. 重要な基本的注意とその理由および処置方法

#### 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(強度で咽喉頭部におよぶ場合がある)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。

#### 〈解説〉

本剤投与後に、患者が胸痛、胸部圧迫感等の狭心症様の症状を訴えた場合には、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(心電図等)を実施すること。

また、虚血性心疾患が強く疑われた場合には、本剤の再投与を避けること。

海外においてスマトリプタン(注射液)投与後に胸痛が見られていた患者に虚血性心疾患が診断もしくは疑われたという報告がある<sup>25), 31)</sup>。

#### 2. 重要な基本的注意

- (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。

#### 〈解説〉

海外において、心臓血管系の基礎疾患がない症例で、心筋梗塞を誘発したとの報告がある<sup>31)</sup>が、これらの患者には、無症候性の心疾患患者が含まれていた可能性がある。

したがって、心臓血管系の基礎疾患が認められない患者においても、本剤投与後に心疾患が疑われる症状が発現した場合には、以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 2. 重要な基本的注意

- (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。

#### 〈解説〉

海外において「眠気」はスマトリプタンに最も多い有害事象の一つとして報告<sup>32)</sup>され、国内開発治験時においても「嗜眠状態/鎮静」として報告がある。

また、「眠気」は片頭痛発作の回復過程にみられる症状として知られている<sup>33), 34)</sup>。

したがって、本剤との関連性は明らかではないが、本剤投与後には、自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事することのないよう患者に対して十分注意を喚起すること。

## 7. 相互作用

## (1) 併用禁忌とその理由

## 3. 相互作用

## (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げて投与すること。	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。

## 〈解説〉

「2. 禁忌内容とその理由 (7)」〈解説〉参照。

## 3. 相互作用

## (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
5-HT <sub>1B/1D</sub> 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 <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。

## 〈解説〉

「2. 禁忌内容とその理由 (7)」〈解説〉参照。

## 3. 相互作用

## (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
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。

## 〈解説〉

「2. 禁忌内容とその理由 (8)」〈解説〉参照。

(2) 併用注意とその理由

3. 相互作用		
(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 ミルナシプリン塩酸塩 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。

〈解説〉

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) は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。

したがって、本剤との併用により、セロトニン作用が増強し、脱力感、反射亢進、協調運動障害等のセロトニン症候群を起こす可能性が考えられるため、本剤と選択的セロトニン再取り込み阻害薬の併用には、十分注意すること。

また、海外において、スマトリプタン (注射液) と SSRI であるセルトラリンとの併用で、セロトニン症候群が発現したとの報告がある<sup>35)</sup>。

なお、セロトニン症候群があらわれた場合には、原因薬剤の中止、補液・体温冷却などの保存的治療、シプロヘプタジン (非特異的5-HT受容体の遮断剤)、プロプラノロール ( $\beta$ -ブロッカーであると同時に5-HT<sub>1A</sub>受容体の遮断作用も有する) などの5-HT拮抗薬での薬物治療等の適切な処置を施すこと<sup>36)</sup>。

3. 相互作用		
(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
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。

〈解説〉

「5. 慎重投与内容とその理由 (2)」の項参照

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 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2126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) 重大な副作用と初期症状

#### 4. 副作用

##### (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>注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>注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>注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。

#### 〈解説〉

- 1) 本剤投与後に、不快感、口内異常感、喘鳴、めまい、耳鳴、発汗、蕁麻疹等がみられた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。また、呼吸困難、喉頭痙攣、気管支痙攣等のアナフィラキシー様症状、さらに血圧低下を伴うアナフィラキシーショックがみられた場合には、ステロイド剤、抗ヒスタミン剤、カテコールアミンで治療する等、適切な処置を行うこと。
- 2) 本剤投与後にまれに不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む重篤な心疾患をおこすことがあるので、このような異常が認められた時は、以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。海外において、スマトリプタンの投与後に不整脈、心筋梗塞、心筋虚血等が発現した報告がある<sup>28), 31), 37) ~ 39)</sup>。
- 3) 本剤投与後にまれにてんかん様発作をおこすことがあるので、このような異常が認められた時は、以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 2) その他の副作用

4. 副作用			
(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(錯感覚、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) 自発報告また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。

### (2) 項目別副作用発現頻度および臨床検査値異常一覧

時期	承認時迄の状況	使用成績調査
調査施設数	64	449
調査症例数	489	2126
副作用等の発現症例数	105	116
副作用等の発現件数	175	161
副作用等の発現症例率(%)	21.47%	5.46%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
	承認時迄の状況	使用成績調査		承認時迄の状況	使用成績調査
血液およびリンパ系障害	1 (0.20)	0 (0.00)	眼障害	6 (1.23)	0 (0.00)
リンパ節痛	1 (0.20)	0 (0.00)	眼の異常感	1 (0.20)	0 (0.00)
心臓障害	2 (0.41)	6 (0.28)	眼刺激	1 (0.20)	0 (0.00)
動悸	1 (0.20)	5 (0.24)	眼痛	2 (0.41)	0 (0.00)
頻脈	1 (0.20)	1 (0.05)	眼瞼浮腫	1 (0.20)	0 (0.00)
耳および迷路障害	1 (0.20)	0 (0.00)	流涙増加	1 (0.20)	0 (0.00)
耳鳴	1 (0.20)	0 (0.00)	閃輝暗点	1 (0.20)	0 (0.00)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
	承認時迄の状況	使用成績調査		承認時迄の状況	使用成績調査
胃腸障害	14 (2.86)	21 (0.99)	筋骨格系および結合組織障害	3 (0.61)	5 (0.24)
腹部膨満	1 (0.20)	0 (0.00)	関節痛	0 (0.00)	1 (0.05)
腹痛	2 (0.41)	0 (0.00)	背部痛	1 (0.20)	2 (0.09)
上腹部痛	1 (0.20)	1 (0.05)	筋痙縮	1 (0.20)	0 (0.00)
下痢	1 (0.20)	0 (0.00)	四肢痛	0 (0.00)	1 (0.05)
消化不良	1 (0.20)	0 (0.00)	重感	1 (0.20)	1 (0.05)
悪心	5 (1.02)	17 (0.80)	筋緊張	0 (0.00)	1 (0.05)
流涎過多	1 (0.20)	0 (0.00)	神経系障害	27 (5.52)	47 (2.21)
胃不快感	1 (0.20)	0 (0.00)	浮動性めまい	5 (1.02)	7 (0.33)
嘔吐	2 (0.41)	4 (0.19)	味覚異常	11 (2.25)	17 (0.80)
口の感覚鈍麻	0 (0.00)	2 (0.09)	頭痛	2 (0.41)	4 (0.19)
全身障害および投与局所様態	22 (4.50)	22 (1.03)	感覚鈍麻	1 (0.20)	3 (0.14)
適用部位反応	0 (0.00)	1 (0.05)	鎮静	1 (0.20)	0 (0.00)
無力症	0 (0.00)	5 (0.24)	傾眠	7 (1.43)	18 (0.85)
胸部不快感	1 (0.20)	4 (0.19)	振戦	1 (0.20)	0 (0.00)
胸痛	1 (0.20)	2 (0.09)	視野欠損	1 (0.20)	0 (0.00)
悪寒	2 (0.41)	0 (0.00)	精神障害	2 (0.41)	0 (0.00)
異常感	1 (0.20)	1 (0.05)	不眠症	2 (0.41)	0 (0.00)
冷感	3 (0.61)	3 (0.14)	腎および尿路障害	1 (0.20)	0 (0.00)
熱感	9 (1.84)	2 (0.09)	頻尿	1 (0.20)	0 (0.00)
倦怠感	6 (1.23)	5 (0.24)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	38 (7.77)	30 (1.41)
疼痛	0 (0.00)	1 (0.05)	息詰まり感	1 (0.20)	0 (0.00)
末梢冷感	1 (0.20)	0 (0.00)	咳嗽	0 (0.00)	1 (0.05)
圧迫感	0 (0.00)	1 (0.05)	鼻出血	2 (0.41)	0 (0.00)
口渇	1 (0.20)	1 (0.05)	過換気	1 (0.20)	0 (0.00)
感染症および寄生虫症	0 (0.00)	1 (0.05)	鼻閉	4 (0.82)	4 (0.19)
鼻炎	0 (0.00)	1 (0.05)	鼻乾燥	0 (0.00)	1 (0.05)
臨床検査	15 (3.07)	0 (0.00)	咽喉頭疼痛	8 (1.64)	2 (0.09)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.61)	0 (0.00)	咽頭不快感	4 (0.82)	4 (0.19)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.61)	0 (0.00)	鼻漏	7 (1.43)	11 (0.52)
好塩基球数増加	1 (0.20)	0 (0.00)	くしゃみ	3 (0.61)	3 (0.14)
血中コレステロール増加	1 (0.20)	0 (0.00)	咽喉刺激感	1 (0.20)	2 (0.09)
好酸球数増加	3 (0.61)	0 (0.00)	鼻痛	6 (1.23)	6 (0.28)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.20)	0 (0.00)	鼻腔内異常感覚	0 (0.00)	1 (0.05)
ヘマトクリット減少	1 (0.20)	0 (0.00)	鼻部不快感	10 (2.04)	2 (0.09)
ヘモグロビン減少	1 (0.20)	0 (0.00)	鼻粘膜障害	0 (0.00)	2 (0.09)
リンパ球数減少	2 (0.41)	0 (0.00)	皮膚および皮下組織障害	11 (2.25)	3 (0.14)
好中球数増加	2 (0.41)	0 (0.00)	冷汗	2 (0.41)	0 (0.00)
赤血球数減少	1 (0.20)	0 (0.00)	湿疹	1 (0.20)	1 (0.05)
赤血球数増加	1 (0.20)	0 (0.00)	紅斑	1 (0.20)	0 (0.00)
白血球数減少	1 (0.20)	0 (0.00)	多汗症	1 (0.20)	0 (0.00)
白血球数増加	2 (0.41)	0 (0.00)	そう痒症	3 (0.61)	1 (0.05)
尿中ウロビリリン陽性	1 (0.20)	0 (0.00)	発疹	1 (0.20)	0 (0.00)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.20)	0 (0.00)	顔面腫脹	2 (0.41)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	0 (0.00)	1 (0.05)	蕁麻疹	1 (0.20)	1 (0.05)
食欲不振	0 (0.00)	1 (0.05)	血管障害	5 (1.02)	6 (0.28)
			潮紅	0 (0.00)	3 (0.14)
			低血圧	0 (0.00)	1 (0.05)
			ほてり	5 (1.02)	2 (0.09)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) 基礎疾患、合併症、重症度および手術の有無等背景別の副作用発現頻度  
再審査結果通知後に記載予定。

(4) 薬物アレルギーに対する注意および試験法

**【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

〈解説〉

「2. 禁忌内容とその理由 (1)」〈解説〉参照

**1. 慎重投与** (次の患者には慎重に投与すること)

(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]

〈解説〉

「5. 慎重投与内容とその理由 (6)」〈解説〉参照

**4. 副作用**

(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) 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。

〈解説〉

「8. 副作用 1) 重大な副作用と初期症状」〈解説〉1) 参照

## 9. 高齢者への投与

**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)。

〈解説〉

「5. 慎重投与内容とその理由 (5)」〈解説〉参照

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

**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]。

**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(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]。

## 〈解説〉

皮下投与後にヒト母乳中へ移行することが報告されているが、皮下投与8時間後の乳汁中の本剤濃度は極めて低く、8時間までの乳汁中への総分泌量も少ないという報告があり、薬物動態の剤形間差あるいは個人差を考慮し、本注意を設定した。

## 11. 小児等への投与

## 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）。

## 〈解説〉

国内開発治験では、小児への投与は検討されていない。

小児に対する使用経験がなく安全性が確立していないため、本注意を設定した。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない。

## 13. 過量投与

## 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。

## 〈解説〉

本剤の消失半減期は約2時間であり、誤って過量投与した場合には、何らかの症状が認められている間、もしくは少なくとも10時間は患者の状態を観察すること。

また、本剤には特異的な解毒薬がないので、症状が認められている場合には必要に応じ対症療法を、重症中毒の場合には、気道の確保・維持、酸素負荷・換気、循環器系のモニタリング等を行うこと。

なお、本剤が血液透析又は腹膜透析により除去可能かどうかについては明らかになっていない。

## 14. 適用上および薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

## 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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (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) 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

### 〈解説〉

「V. 治療に関する項目 2.用法および用量 (2)用法および用量に関連する使用上の注意 (3)」  
〈解説〉(3) 参照。

## 2. 重要な基本的注意

- (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。

### 〈解説〉

「6. 重要な基本的注意とその理由および処置方法 (3)」〈解説〉参照。

## 9. 適用上の注意

投与方法：鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。

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）。

### 〈解説〉

本剤を正しく使用して頂くために、交付時には、本剤添付の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

また、鼻汁、鼻閉がある場合は、鼻をかんでから本剤を投与するよう指導すること。

なお、鼻症状のある患者に対する使用経験が少なく、鼻症状のある患者における安全性は確立していない。

## 15. その他の注意

該当しない。

## 16. その他

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

一般薬理作用として中枢神経系、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た<sup>40)</sup>。その結果の概略を下表に示した。

スマトリプタンコハク酸塩は高用量において、下表のような軽微な作用を示すが、臨床使用上問題となるような重篤な作用の発現に関与する可能性は少ないと考えられた。

スマトリプタンコハク酸塩の一般薬理作用一覧（作用を示した項目のみ記載）

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.	30～1000mg/kg	100mg/kg以上で皮膚の紅潮、300mg/kgで眼瞼下垂、1000mg/kgで流涎	
抗眼瞼下垂作用	マウス (10)	s.c.	1～10mg/kg	3mg/kg以上でレセルピン誘発眼瞼下垂を抑制	
脊髄反射	ラット (4)	s.c.	1～10mg/kg	3mg/kg、10mg/kgで約20%抑制	
呼 吸	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	収縮力、収縮頻度	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	1、10、100 $\mu$ M	10、100 $\mu$ Mで軽度収縮力増大、収縮頻度減少
摘出胃底	ラット (5)	<i>in vitro</i>	1～100 $\mu$ M	10 $\mu$ M以上で収縮	
摘出回腸	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	1～100 $\mu$ M	1 $\mu$ M以上で収縮傾向	
摘出気管	ヒスタミン収縮	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	1～100 $\mu$ M	100 $\mu$ Mで抑制
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）

i. d.：皮内投与

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・循環器系および自律神経系や平滑筋に対して作用を示さなかった。

## 2. 毒性

スマトリプタンは、既承認の注射液および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である。スマトリプタンコハク酸塩に関しては、注射液において単回ならびに反復投与毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、がん原性、その他の毒性（抗原性、依存性、代謝物の毒性）の評価が既になされている（「参考」スマトリプタンコハク酸塩の毒性試験成績概要」の項を参照）。そのため、点鼻液では、臨床投与経路を考慮し、スマトリプタンの単回投与毒性（ラット単回皮下投与毒性試験、イヌ鼻腔内反復投与可能最大量設定試験）、反復投与毒性（ラット1ヵ月間吸入投与毒性試験、イヌ1ヵ月間鼻腔内投与毒性試験およびイヌ13週間鼻腔内投与耐薬性試験）、局所刺激性（ウサギ急性眼粘膜刺激性試験、イヌ27週間投与鼻腔内刺激性試験）および不純物の毒性を追加評価した。

### (1) 単回投与毒性試験

ラットにおける単回皮下投与毒性試験（250、500、1000、2000mg/kg）では、スマトリプタンの薬理学的作用に基づくと考えられる四肢・耳介等の紅潮がみられたが、投与翌日には消失した。死亡例は2000mg/kgの投与により、雄のみに認められ、ラットにおける概略の致死量は雄で2000mg/kg、雌では2000mg/kgを上回ると判断された。

イヌにおける鼻腔内反復投与可能最大量設定試験では、スマトリプタンの薬理学的作用に基づくと考えられる散瞳、流涎および耳介・歯肉の紅潮などがみられた。死亡例は認められず、イヌにおける概略の致死量は320mg/dog×2を上回るものと判断された。

### (2) 反復投与毒性試験

ラットにおける1ヵ月間吸入投与毒性試験（11.5、23.3、45.5mg/kg/日）では、吸入投与操作に起因した被毛の汚れ、脱毛および喉頭に組織学的な刺激性変化が観察され、スマトリプタンの薬理学的作用と関連した体重および摂餌量の増加が認められた。無毒性量は11.5mg/kg/日と判断された。

イヌにおける1ヵ月間鼻腔内投与毒性試験（6mg/dog×2/日、38mg/dog×2/日、240mg/dog×2/日）では、散瞳、流涎、耳介・歯肉の紅潮などが観察され、240mg/dog×2/日の投与では投与ストレスによる一時的な体重増加抑制が認められた。無毒性量は240mg/dog×2/日と判断された。

イヌにおける13週間鼻腔内投与耐薬性試験（120mg/dog×2/日、240mg/dog×2/日）では、流涎、散瞳が観察され、投与部位である鼻腔あるいは上部気道に異常は認められなかった。無毒性量は240mg/dog×2/日と判断された。

### (3) 遺伝毒性

「参考」スマトリプタンコハク酸塩の毒性試験成績概要」の項を参照

### (4) がん原性

「参考」スマトリプタンコハク酸塩の毒性試験成績概要」の項を参照

### (5) 生殖発生毒性

「参考」スマトリプタンコハク酸塩の毒性試験成績概要」の項を参照

### (6) 局所刺激性

ウサギにおける急性眼粘膜刺激性試験（2、20mg/eye）では、点眼1時間後に結膜の極軽度な発赤が観察されたが、3時間後には消失し、Draize法による眼粘膜刺激性区分はNon-irritantであり、眼粘膜刺激性はないと判断された。

イヌにおける27週間投与鼻腔内刺激性試験（60mg/dog×2/日、120mg/dog×2/日）では、散瞳、流涎が観察され、投与ストレスによる一時的な体重および摂餌量の低下がみられたが、投与部位である鼻腔に異常は認められず、局所刺激性はないと判断された。

#### (7) その他の毒性

##### 不純物の毒性

スマトリプタン（原薬）において0.1%を超えるあるいはスマトリプタン点鼻液（製剤）において0.5%を超える規格が設定されている不純物は、GR92635X、GR81349XおよびGI135143Xの3種類である。これらの不純物の安全性について、一般毒性（ラット1ヵ月間吸入投与毒性試験、イヌ1ヵ月間鼻腔内投与毒性試験、イヌ13週間鼻腔内投与耐薬性試験）、生殖発生毒性（ラット胎児器官形成期皮下投与試験）、遺伝毒性（ラット骨髄小核試験、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球あるいはチャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験）の試験結果を基に評価した。その結果、これらの不純物は規格値内において安全性の点で問題はないものと判断された。

### 〈参考〉スマトリプタンコハク酸塩の毒性試験成績概要

#### (1) 単回投与毒性（皮下投与）

ラットにおける試験では、死亡例は1.0g/kg以上の皮下投与で出現した。イヌにおいて死亡例は認められず、概略の致死量は皮下投与で100mg/kgを上回るものと推察された。紅潮、散瞳、振戦、咆哮などはスマトリプタンコハク酸塩の薬理学的作用に基づく変化と考えられ、自発運動の抑制、鎮静などは高用量の投与に基づくもので、本薬に特異的なものではないと考えられた<sup>41), 42)</sup>。

#### (2) 反復投与毒性（皮下投与）

ラットおよびイヌにおいて四肢の紅潮、咆哮などが観察されたが、いずれもスマトリプタンコハク酸塩の薬理学的作用と関連しているものと考えられた。その他、イヌにおいて体重増加量あるいは摂餌量の減少がみられた。さらに、投与検体の刺激に基づく不快症状および投与部位の炎症性変化（出血、痂皮形成、硬化、肥厚など）、組織学的な変化を伴わない臨床検査値の変化が認められたが、これらの変化は休薬により回復可能なものであった。無毒性量は1.0～9.0mg/kgであった。

#### (3) 遺伝毒性

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スマトリプタンコハク酸塩の遺伝毒性を検討した結果、いずれも陰性で遺伝毒性を認めなかった。

#### (4) がん原性（経口投与）

マウスは混水投与により、ラットは強制経口投与によりスマトリプタンコハク酸塩のがん原性を検討した結果、スマトリプタンコハク酸塩にがん原性はないものと判断された。

#### (5) 生殖発生毒性（皮下投与）

ラット親動物においては、主に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炎症性変化がみられ、ウサギによる器官形成期投与試験では投与初期に体重の減少がみられたが、親動物の生殖能、次世代の発生、発育および生殖能にスマトリプタンコハク酸塩投与による影響は認められなかった<sup>43), 44)</sup>。

### (6) その他の毒性

#### 1) 抗原性

スマトリプタンコハク酸塩の抗原性をモルモットおよびウサギで検討した結果、抗原性に問題はないものと判断された。

#### 2) 依存性

毒性または一般薬理試験の結果、スマトリプタンコハク酸塩は依存性に関連すると思われる明らかな急性中枢神経作用を有さないと考えられたため、依存性試験は実施しなかった。

#### 3) 代謝物の毒性

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における静脈内投与による急性毒性は、スマトリプタンコハク酸塩のそれと比較して、明らかに弱いものであった。

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

### 1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（包装に使用期限を表示）

### 2. 貯法・保存条件

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。）

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

注意－医師等の処方せん・指示により使用すること。

### 4. 承認条件

該当しない。

### 5. 包 装

イミグラン点鼻液20：0.1mL×6

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：イミグラン®注3、イミグラン®錠50、イミグラン®キット皮下注3mg

同 効 薬：ゾルミトリプタン、エレクトリプタン臭化水素酸塩、リザトリプタン安息香酸塩、  
ナラトリプタン塩酸塩

### 7. 国際誕生年月日

1991年4月5日

### 8. 製造・輸入承認年月日および承認番号

承認年月日：2003年4月16日

承認番号：21500AMY00075000

### 9. 薬価基準収載年月日

2003年6月6日

### 10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日およびその内容

該当しない。

### 11. 再審査結果、再評価結果公表年月日およびその内容

該当しない。

### 12. 再審査期間

8年（2011年4月15日満了）

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

### 13. 長期投与の可否

該当しない。

### 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2160700Q1027

### 15. 保険給付上の注意

該当しない。

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Graham JR, et al. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; **39**: 737.
- 2) Drummond PD, et al. *Ann Neurol* 1983; **13**: 32.
- 3) Moskowitz MA, et al. *Trends Pharmacol Sci* 1992; **13**: 307.
- 4) Cavazos JE, et al. *Lancet* 1994; **343**: 1105.
- 5) Peikert A, et al. *Eur J Neurol* 1999; **6**: 43.
- 6) McCarthy BG, et al. *Headache* 1989; **29**: 420.
- 7) 後藤好史ほか. *基礎と臨床* 1993; **27**: 3593.
- 8) Connor HE, et al. *Br J Pharmacol* 1989; **96**: 379.
- 9) Parsons AA, et al. *Br J Pharmacol* 1989; **96**: 434.
- 10) Jansen I, et al. *Cephalalgia* 1992; **12**: 202.
- 11) Humphrey PPA, et al. Serotonin. *Molecular Biology, Receptors and Functional Effects*. Birkhauser Verlag Basel, 1991: 421-9.
- 12) Humphrey PPA, et al. *Br J Pharmacol* 1988; **94**: 1123.
- 13) Connor HE, et al. *Eur J Pharmacol* 1989; **161**: 91.
- 14) 後藤好史ほか. *基礎と臨床* 1993; **27**: 3609.
- 15) Buzzi MG, et al. *Neuropharmacology* 1991; **30**: 1193.
- 16) Goadsby PJ, et al. *Ann Neurol* 1993; **33**: 48.
- 17) Duquesnoy C, et al. *Eur J Pharm Sci* 1998; **6**: 99.
- 18) Plosker GL, et al. *Drugs* 1994; **47**: 622.
- 19) 江角凱夫ほか. *基礎と臨床* 1993; **27**: 3063.
- 20) Schenker S, et al. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995; **210**: 213.
- 21) Wojnar-Horten RE, et al. *Br J Clin Pharmacol* 1996; **41**: 217.
- 22) Williams P, et al. *Cephalalgia* 1997; **17**: 408.
- 23) Fowler PA, et al. *Eur Neurol* 1991; **31**: 291.
- 24) Abrahamsen B, et al. *Ugeskr Laeger* 1992; **154**: 3602.
- 25) Willett F, et al. *BMJ* 1992; **304**: 1415.
- 26) Castle WM, et al. *BMJ* 1992; **305**: 117.
- 27) Bodner RA, et al. *Neurology* 1995; **45**: 219.
- 28) Jansen WB, et al. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 1994; **31**: 353.
- 29) Munera PA, *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; **12**: 275.
- 30) Curron S, et al. *Drug Safety* 1998; **18**: 125.
- 31) Ottervanger JP, et al. *Lancet* 1993; **341**: 861.
- 32) Ottervanger JP, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; **47**: 305.
- 33) Brown EG, et al. *Eur Neurol* 1991; **31**: 339.
- 34) Blau JN. *Cephalalgia* 1991; **11**: 229.
- 35) Mathew NT, et al. *Cephalalgia* 1996; **16**: 323.
- 36) 西嶋康一ほか. *臨床精神医学* 1997; **26**: 339.
- 37) Curtin T, et al. *BMJ* 1992; **305**: 713.

- 38) Laine K, et al. *Headache* 1999; **39**: 511.
- 39) O' Connor P, et al. *Neurology* 1995; **45**: 2274.
- 40) 島田瞭ほか. *実中研・前臨床研究報* 1993; **19**: 107.
- 41) 内海啓介ほか. *薬理と治療* 1993; **21**: 2059.
- 42) 小林和雄ほか. *薬理と治療* 1993; **21**: 2065.
- 43) Fluck PA, et al. *薬理と治療* 1994; **22**: 3831.
- 44) Secker RC. *薬理と治療* 1994; **22**: 3863.

## 2. その他の参考文献

### [片頭痛の診断基準]

International Headache Society. *Cephalalgia* 1988; 8 (Suppl 7), *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 11).

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. 日本頭痛学会誌31, 2004

### [5-HT<sub>1</sub>受容体の分類]

Saxena PR, et al. *Trends Pharmacol Sci* 1998; **19**: 311.

### [ヒト片頭痛発作時の血中ニューロペプチドの変化]

Goadsby PJ, et al. *Ann Neurol* 1990; **28**: 183.

## XII. 参考資料

### 主な外国での発売状況

点鼻液は、1996年5月オランダで初めて許可されて以来、英国をはじめ50カ国以上で承認されている。

国名	販売名	許可年月日	含量	効能効果	用法・用量
カナダ	Imitrex	1996年12月	<u>5</u> 、20mg/0.1mL	片頭痛	最小有効用量は <u>5mg</u> であり、最大推奨用量は20mgである。 頭痛が再発した場合、または初回投与時の効果が不十分な場合は、追加投与を2時間後とし、1日の総投与量は40mgを超えないこと。 初回投与で効果が得られない場合は、臨床的有益性が見込めないため、同一発作に対して追加投与しないこと。
英国	Imigran	1996年12月	20mg/0.1mL	片頭痛	至適用量は20mgで、片側鼻腔内へ1回投与する。患者によっては <u>10mg</u> で有効である。 初回投与で効果が得られない場合は、同一発作に対して追加投与しないこと。 改善した症状が再発した場合は、初回投与後2時間が経過していれば24時間以内にさらに追加投与してもよいが、総投与量が20mg×2回を超えてはならない。
ドイツ	Imigran	1996年12月	<u>10</u> 、20mg/0.1mL	片頭痛	至適用量は20mgで、片側鼻腔内へ1回投与する。患者によっては <u>10mg</u> で有効である。 初回投与で効果が得られない場合は、同一発作に対して追加投与しないこと。 改善した症状が再発した場合は、初回投与後2時間が経過していれば24時間以内にさらに追加投与してもよいが、総投与量が20mg×2回を超えてはならない。
フランス	Imigrane	1997年6月	<u>10</u> 、20mg/0.1mL	片頭痛	片側鼻腔内へ1回投与する。20mgは最も効果がある。 <u>10mg</u> は時に効果があり、初期用量として使用し、10mgで効果がない時は、20mgで効果があるかもしれない。 初回投与で効果が得られない場合は、同一発作に対して追加投与しないこと。 改善した症状が再発した場合は、初回投与後2時間が経過していれば24時間以内にさらに追加投与してもよいが、総投与量が20mg×2回を超えてはならない。
米国	Imitrex	1997年8月	<u>5</u> 、20mg/0.1mL	片頭痛	<u>5</u> 、 <u>10</u> 、20mgの片側単回鼻腔内投与が有効であり、20mgは、5、10mgよりも頭痛改善率が高い。用量に対する反応は個人間で異なるため、20mgで得られる有益性と有害事象発現の危険性の両方を考慮して、用量の選択を行うこと。10mgの場合は、5mgを両方の鼻腔内へそれぞれ単回投与する。20mgを超えて投与しても、効果に差がないことが証明されている。 頭痛が再発した場合、追加投与を2時間後とし、1日の総投与量は40mgを超えないこと。

————— 部は、本邦の承認事項と異なる。

## XIII. 備 考



[資料請求・問い合わせ先]

## **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  
TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00 / 土日祝日を除く)  
FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)  
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>