

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_{1B/1D}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[®]錠 50

IMIGRAN[®] Tablets

剤形	フィルムコート錠
規格・含量	1錠中スマトリプタンコハク酸塩70mg含有 (スマトリプタンとして50mg)
一般名	和名：スマトリプタンコハク酸塩 (JAN) 洋名：sumatriptan succinate (JAN)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日：2001年6月20日 薬価基準収載年月日：2001年8月31日 発売年月日：2001年8月31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 の利用率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、製剤の特徴、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……………2
 - (1) 和 名……………2
 - (2) 洋 名……………2
 - (3) 名称の由来……………2
2. 一般名……………2
 - (1) 和名 (命名法)……………2
 - (2) 洋名 (命名法)……………2
3. 構造式又は示性式……………2
4. 分子式および分子量……………2
5. 化学名 (命名法)……………2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………2
7. CAS 登録番号……………2

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………9
 - (1) 効能又は効果……………9
 - (2) 効能又は効果に関連する
使用上の注意……………9
2. 用法および用量……………10
 - (1) 用法および用量……………10
 - (2) 用法および用量に関連する
使用上の注意……………10
3. 臨床成績……………10
 - (1) 臨床効果……………10
 - (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……………12
 - (4) 検証的試験……………12
 - 1) 無作為化並行用量反応試験……………12
 - 2) 比較試験……………13
 - 3) 安全性試験……………13
 - 4) 患者・病態別試験……………13
 - (5) 治療的使用……………13
 - 1) 使用成績調査・特別調査・
市販後臨床試験……………13
 - 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……………13

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物
又は化合物群……………14
2. 薬理作用……………14
 - (1) 作用部位・作用機序……………14
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績……………14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………18
 - (1) 治療上有効な血中濃度……………18
 - (2) 最高血中濃度到達時間……………18
 - (3) 通常用量での血中濃度……………18
 - (4) 中毒症状を発現する血中濃度……………19
2. 薬物速度論的パラメータ……………20
 - (1) 吸収速度定数……………20
 - (2) バイオアベイラビリティ……………20
 - (3) 消失速度定数……………20
 - (4) クリアランス……………20
 - (5) 分布容積……………20
 - (6) 血漿蛋白結合率……………20
3. 吸 収……………20
4. 分 布……………21
 - (1) 血液-脳関門通過性……………21
 - (2) 胎児への移行性……………21

(3) 乳汁中への移行性	21	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)	35
(4) 髄液への移行性	21	15. その他の注意	36
(5) その他の組織への移行性	21	16. その他	36
5. 代謝	22	IX. 非臨床試験に関する項目	
(1) 代謝部位および代謝経路	22	1. 一般薬理	37
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	22	2. 毒性	38
(3) 初回通過効果の有無およびその割合	22	(1) 単回投与毒性試験	38
(4) 代謝物の活性の有無および比率	22	(2) 反復投与毒性試験	38
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	22	(3) 生殖発生毒性試験	38
6. 排泄	23	(4) その他の特殊毒性	39
(1) 排泄部位	23	X. 取扱い上の注意等に関する項目	
(2) 排泄率	23	1. 有効期間又は使用期限	40
(3) 排泄速度	23	2. 貯法・保存条件	40
7. 透析等による除去率	23	3. 薬剤取扱い上の注意点	40
(1) 腹膜透析	23	4. 承認条件	40
(2) 血液透析	23	5. 包装	40
(3) 直接血液灌流	23	6. 同一成分・同効薬	40
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目		7. 国際誕生年月日	40
1. 警告内容とその理由	24	8. 製造・輸入承認年月日および承認番号	40
2. 禁忌内容とその理由	24	9. 薬価基準収載年月日	40
3. 効能・効果に関連する使用上の 注意とその理由	25	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	40
4. 用法・用量に関連する使用上の 注意とその理由	25	11. 再審査結果、再評価結果公表 年月日およびその内容	41
5. 慎重投与内容とその理由	26	12. 再審査期間	41
6. 重要な基本的注意とその理由および 処置方法	28	13. 長期投与の可否	41
7. 相互作用	29	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	41
(1) 併用禁忌とその理由	29	15. 保険給付上の注意	41
(2) 併用注意とその理由	30	XI. 文献	
8. 副作用	30	1. 引用文献	42
(1) 副作用の概要	30	2. その他の参考文献	43
1) 重大な副作用と初期症状	31	XII. 参考資料	
2) その他の副作用	31	主な外国での発売状況	44
(2) 項目別副作用発現頻度および 臨床検査値異常一覧	32		
(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	33		
(4) 薬物アレルギーに対する 注意および試験法	33		
9. 高齢者への投与	34		
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	34		
11. 小児等への投与	34		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34		
13. 過量投与	35		

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_{1B/1D} 受容体に対して選択的なアゴニスト作用を有する片頭痛治療薬である。

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^{1) 2)}。また、近年になって提唱された三叉神経血管説では、「何らかの誘因により、三叉神経軸索からCGRP（calcitonin gene-related peptide）やサブスタンス P等のニューロペプチドが遊離され、これらニューロペプチドが三叉神経周囲の血管の透過性亢進や肥満細胞の脱顆粒を誘発し、神経原性の炎症が引き起こされる」と考えられている³⁾。

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

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ヵ国以上で使用されており、剤形も点鼻液、坐剤が追加され、片頭痛治療薬としては剤形がもっとも豊富である。本邦では、1989年より臨床試験が開始され、まず皮下注射剤が片頭痛・群発頭痛を適応症として2000年1月に承認され臨床使用されている。錠剤については2001年6月に片頭痛を適応症として承認され、片頭痛治療に新たな選択肢を提供することとなった。スマトリプタン錠は携帯が可能のため、注射剤のように片頭痛発作の発現のたびに医療機関を受診することなく服用できる利点を持ち、片頭痛患者のQOL（Quality of Life）を向上させる製剤である。

2. 製品の特徴および有用性

1. 頭痛発現後の片頭痛を速やかに改善させる。
2. 携帯できるため、タイムリーに服用できる剤形（錠剤）である。
3. 頭痛・随伴症状を抑制し、QOLを改善させる。
4. 世界100ヵ国以上で承認されている。
5. 5-HT_{1B/1D}受容体に作用選択性の高い片頭痛治療薬である（*in vitro*）。
6. 頭蓋内外の血管に対し選択的収縮作用を示す（*in vitro*）。
7. スマトリプタン錠を経口投与した総症例152例中、臨床検査値の変動を含む副作用の発現頻度は、48例（31.6%）であった。〔承認時集計〕

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。

使用成績調査2869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）。

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®錠50

(2) 洋名

IMIGRAN® Tablets

(3) 名称の由来

Migraine (片頭痛) に由来する。

2. 一般名

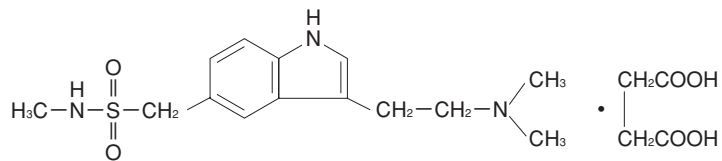
(1) 和名 (命名法)

スマトリプタンコハク酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

sumatriptan succinate (JAN)、sumatriptan (INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式および分子量

分子式：C₁₄H₂₁N₃O₂S · C₄H₆O₄

分子量：413.49

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-メタンスルホンアミド——コハク酸塩 (IUPAC)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：GW102、SN-308 (日本)

GR43175C (英国)

7. CAS 登録番号

103628-46-2 (Sumatriptan)

103628-48-4 (Sumatriptan Succinate)

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～帯黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

測定温度：24℃

溶 媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	溶解性の表現
水	5.9	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	3.0	溶けやすい
ホルムアミド	7.5	溶けやすい
メタノール	136	溶けにくい
エタノール (99.5)	1900	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	> 10000	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

認められない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 166℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁ (コハク酸) = 4.21、5.67

pKa₂ (第三アミン) = 9.63

pKa₃ (スルホンアミド) = > 12

(6) 分配係数

分配係数 (log P) : - 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)

(7) その他の主な示性値

1) 吸光度

スマトリプタンコハク酸塩の水溶液の紫外吸収スペクトルを測定した結果、波長 226nm ($\epsilon = 46600$)、282nm ($\epsilon = 4850$) および 292nm ($\epsilon = 3750$) に極大吸収を示した。

2) pH

約 4.8 (1w/v%水溶液)

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	保存期間	保存形態	測定項目	結果
苛酷試験	温度	65℃、成り行き湿度、暗所	3ヵ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	性状 確認試験	変化なし
	温度・湿度	40℃、75% RH、暗所	6ヵ月	褐色ガラス瓶 (開栓)		変化なし
	光	25℃、成り行き湿度、 白色蛍光ランプ (1000ルクス)	2ヵ月	シャーレ	pH 溶状	含量が約1%低下した。その他の項目は変化なし
長期保存試験		25℃、75% RH、暗所	36ヵ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	類縁物質 含量	変化なし
加速試験		40℃、75% RH、暗所	6ヵ月	褐色ガラス瓶 (密栓)		変化なし

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ィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別および性状

白色のフィルムコート錠

表面 (直径)	裏面	側面 (厚さ)	質量
 7.6mm		 3.4mm	153mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし。

(3) 識別コード

GX ES3

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中スマトリプタンコハク酸塩を70mg（スマトリプタンとして50mg）含有。

(2) 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。

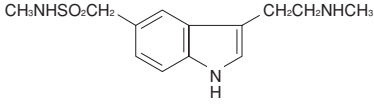
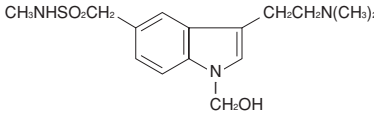
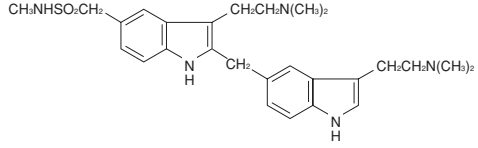
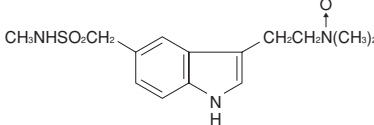
3. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分		保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
苛酷試験	温度	50℃、成り行き湿度、暗所	3ヵ月	PTP *1	性状	変化なし
	温度・湿度	40℃、75% RH、暗所	6ヵ月	褐色ガラス瓶（開栓）		乾燥減量値が0.7%増加した その他の項目は変化なし
	光	25℃、成り行き湿度、白色蛍光ランプ（1000ルクス）および近紫外蛍光ランプ（10W/m ² ）	白色蛍光ランプで50日間（120万ルクス・時）照射後、近紫外蛍光ランプで20時間（200W・時/m ² ）照射	PTP *1	確認試験 溶出試験 含量	変化なし
長期保存試験	25℃、60% RH、暗所	24ヵ月	類縁物質 乾燥減量		乾燥減量値が0.3～0.6%増加した その他の項目は変化なし	
加速試験	40℃、75% RH、暗所	6ヵ月	乾燥減量		乾燥減量値が0.4～1.2%増加した その他の項目は変化なし	

*1：材質は無色透明ポリプロピレンフィルムおよびアルミニウム箔

IV. 製剤に関する項目

4. 混入する可能性のある夾雑物

略称	化学名	構造式	由来
モノメチル体	3-[2-(methylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indole-5-methanesulphonamide		副生成物
N-ヒドロキシメチル体	3-[2-(dimethylamino)ethyl]-1-hydroxymethyl-N-methyl-1H-indole-5-methanesulphonamide		副生成物 分解物
スマトリプタン二量体	2-[(3-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-1H-indolyl)methyl]-3-(2-(dimethylamino)ethyl)-N-methyl-1H-indole-5-methanesulphonamide		副生成物 分解物
N-オキシド体	3-[2-(dimethylamino-N-oxide)ethyl]-N-methyl-1H-indole-5-methanesulphonamide		副生成物 分解物

5. 溶出試験

(方法) 日局一般試験法 溶出試験法第2法 (パドル法) により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液：水 900mL

(結果) 15分後の平均溶出率は97～100% (3ロット)

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

吸光度測定法 (波長範囲：200～320nm)

7. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

8. 容器の材質

PTP：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

9. 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^{注)}

1.1 前兆を伴わない片頭痛	1.4 網膜片頭痛
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	1.5 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
1.3 眼筋麻痺性片頭痛	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^{注)}

前兆を伴わない片頭痛

A 次のB～Dを満足する発作が5回以上ある。

B 頭痛発作が4～72時間持続する。

C 次のうち、少なくとも2項目を満たす。

1. 片側性頭痛
2. 拍動性頭痛
3. 中等～強度の痛み（日常生活が妨げられる）
4. 階段の昇降など日常的な動作により頭痛が増悪する。

D 発作中、次のうち1項目を満たす。

1. 悪心及び／あるいは嘔吐
2. 光過敏及び音過敏

E 次のうち1項目を満たす。

1. 病歴及び身体・神経所見より器質性疾患を否定しうる。
2. 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。
3. 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。

前兆を伴う片頭痛

A 次のBを満足する発作が2回以上ある。

B 次の4項目のうち、3項目を満たす。

1. 一過性の前兆があり、脳皮質あるいは脳幹の局所神経症状と考えられる。
2. 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。
3. 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。
4. 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）

C 次のうち1項目を満たす。

1. 病歴及び身体・神経所見より器質性疾患を否定しうる。
2. 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。
3. 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。

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^{注)}

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痙攣
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^{注)}

<p>1.1 前兆のない片頭痛</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"> 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 <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"> 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 <p>E. その他の疾患によらない</p>
<p>1.2 前兆のある片頭痛</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> <ol style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>C. 少なくとも以下の2項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <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立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⁴⁾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 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、次回片頭痛発作時から 100mg を経口投与することができる。

ただし、1日総投与量は 200mg 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) 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

〈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、錠剤投与後に注射液あるいは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、その逆の注射液投与後に錠剤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。又、点鼻液投与後に錠剤を投与する際には「少なくとも2時間以上」の間隔をあけて投与することとする。
なお、錠剤と注射液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（用量反応試験）、および海外で実施された臨床試験（用量反応試験、比較検証試験）において、50mg が投与された 613 例および 100mg が投与された 325 例の臨床成績（有効率：服薬 4 時間後）の概要は以下のとおりである。

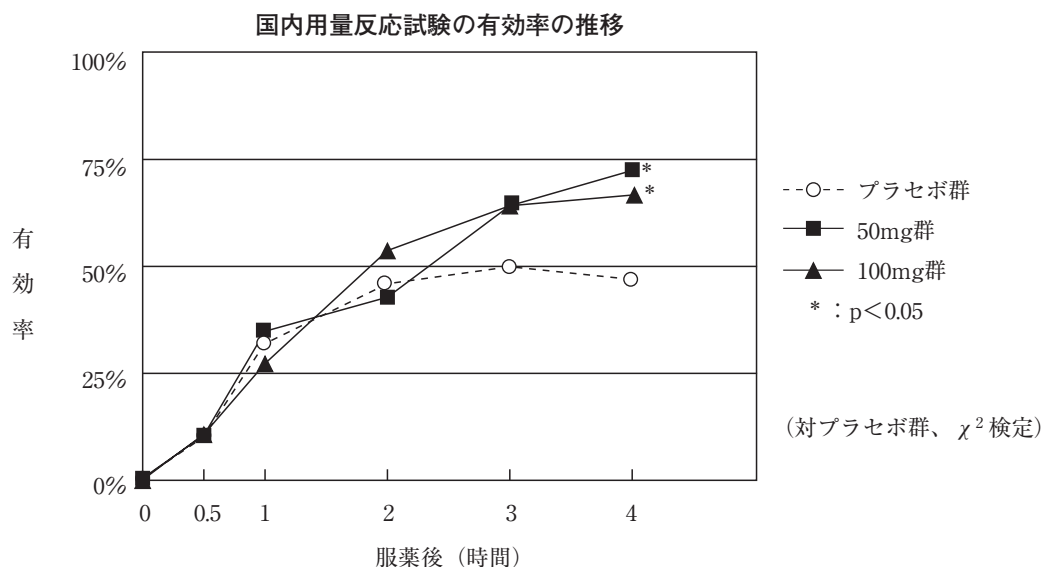
それぞれの試験において、片頭痛患者を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験により、本剤の有用性が認められている。

臨床試験		有効率	
		50mg	100mg
国内	用量反応試験 ⁵⁾	71.4% (50 例 / 70 例)	66.7% (46 例 / 69 例)
海外	用量反応試験 ^{6) 注)}	77.1% (199 例 / 258 例)	76.6% (196 例 / 256 例)
	比較検証試験 ^{7) 注)}	62.5% (178 例 / 285 例)	

注) 症例数は社内資料より引用

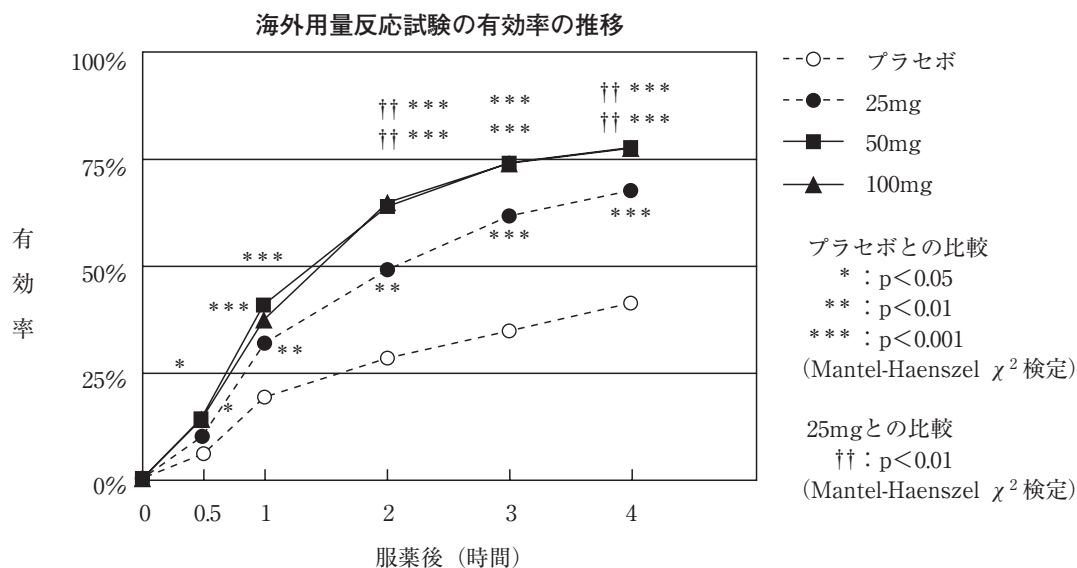
また、国内および海外で実施された臨床試験における治験薬服薬 0.5 ～ 4 時間後の有効率の推移を下図に示した。

国内の用量反応試験の 50mg、100mg の服薬後における有効率は、プラセボと比較し、2 時間から 3 時間後より差がみられ、服薬 4 時間後においては有意に高い有効率を示した。



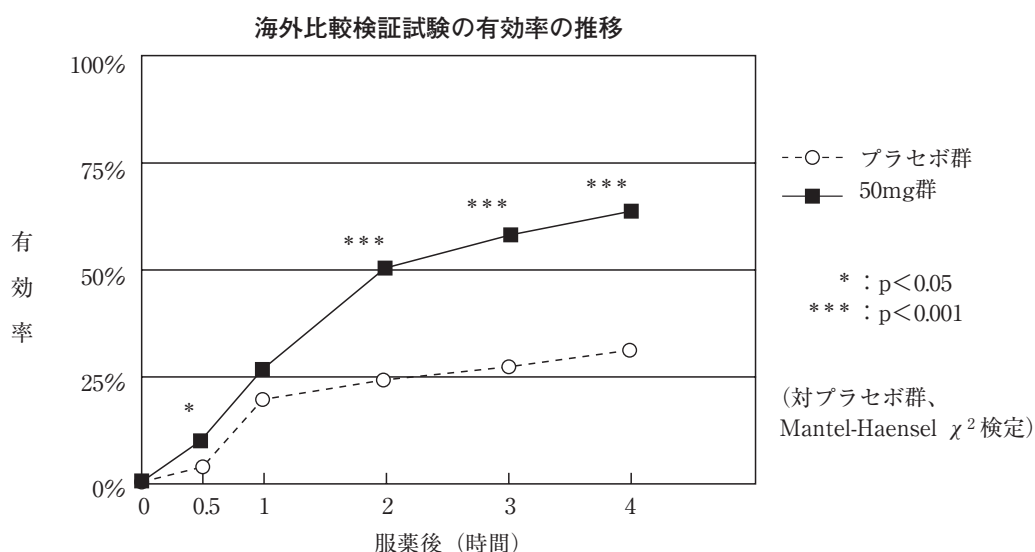
海外の用量反応試験において、50mg および 100mg は服薬 0.5 時間後以降、25mg では 1 時間後以降、有効率はプラセボと比較して有意に高かった。

また、50mg および 100mg は、服薬 2 時間後および 4 時間後において、有効率が 25mg と比較して有意に高かった。



V. 治療に関する項目

海外の比較検証試験においては、服薬1時間後を除いて50mgでの有効率はプラセボと比較して有意に高かった。



(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人男性6例を対象に、プラセボ、スマトリプタン錠25mg、50mg、100mgの単回投与試験および健康成人男性8例を対象にプラセボ、スマトリプタン錠50mg、100mg錠を1日1回5日間の反復投与試験を行い、安全性等について検討した⁸⁾。

その結果、単回経口投与試験において、100mg投与時に頭部圧迫感、頭重感が各1例に認められたが、いずれも軽度一過性であった。反復投与試験においては、100mg投与群で一過性の拡張期血圧の上昇および正常域内のGOTの上昇が認められたが、個々の症例において異常値は認められなかった。GOTの上昇はプラセボ投与例でも認められており、治験薬投与に起因する可能性は少ないと考えられた。

以上の成績より、スマトリプタン錠100mgまでの単回および5日間反復経口投与の安全性に特に問題は無いことが確認された。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

片頭痛患者を対象に、スマトリプタン錠50mg、100mgおよびプラセボの単回投与時における用量反応性を二重盲検法により比較検討した⁵⁾。

その結果、主要評価項目である服薬4時間後の有効率（頭痛改善度）は、プラセボ群で48.6%（34/70例）、スマトリプタン錠50mg群で71.4%（50/70例）、100mg群で66.7%（46/69例）であり、本剤の用量反応性は、統計学的に「プラセボ群<50mg群=100mg群」であることが示された。また、50mg群、100mg群の有効率は、プラセボ群に比し有意に高かった（各々p=0.0058、p=0.0309）。副作用発現率は、プラセボ群は19.2%（15/78例）、50mg群は29.9%（23/77例）、100mg群は26.7%（20/75例）であり、50mg群、100mg群の副作用発現率は、プラセボ群と比較して有意な差は認められなかった（各々p=0.1385、p=0.3367）。

以上のことから、スマトリプタン錠は中等度以上の片頭痛発作の軽減あるいは消失に対して高い有効性を有するとともに、安全性に関して臨床使用上特に問題は無いものと考えられた。また、片頭痛発作に対する治療効果ならびに有害事象および副作用発現率はともに、50mg群と100mg群と同程度であることから、本剤の推奨用量は1回50mgであると判断した。

(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〉

欧州で実施された用量反応試験は、片頭痛に対するスマトリプタン錠（25mg、50mgおよび

100mg) 単回投与時における有効性および安全性をプラセボと比較するため二重盲検法により行われた⁶⁾。本試験では繰り返し起こる片頭痛発作に対する有効性の一貫性を検討するために異なる3回の片頭痛発作に対し治験薬服薬を可能とした。主要評価項目は、1回目の発作における服薬4時間後の有効率(頭痛改善度)とし、安全性については、1回目から3回目の片頭痛発作のすべて、もしくはいずれかに対し治験薬を服薬した患者における有害事象を評価の対象とした。

本試験の結果、1回目の発作時の服薬4時間後の有効率は、プラセボ群で39%(34/87例)、スマトリプタン錠25mg群で65%(167/258例)、50mg群で77%(199/258例)、100mg群で77%(196/256例)であり、25mg群、50mg群、100mg群の有効率は、プラセボ群に比し有意に高かった(各々 $p<0.001$)。また、50mg群および100mg群の有効率はスマトリプタン錠25mg群に比し有意に高かった(各々 $p=0.002$ 、 $p=0.003$)。副作用発現率は、プラセボ群で11.1%(11/99例)、スマトリプタン錠25mg群で17.2%(52/303例)、50mg群で20.8%(63/303例)、100mg群で31.2%(93/298例)であった。

以上の結果から、スマトリプタン錠50mg群および100mg群の有効率は、25mg群と比較して高かったが、50mg群と100mg群の有効率は同程度であった。また、スマトリプタン錠の用量に依存して副作用発現率が高くなることが示された。

これらの結果より、スマトリプタン錠の推奨用量は、1回50mgであると判断した。

2) 比較試験

〈外国人による成績〉

欧州で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験は片頭痛に対するスマトリプタン錠50mg単回投与時における有効性および安全性を検証することを目的として行われた⁷⁾。本試験では繰り返し起こる片頭痛発作に対する有効性の一貫性を検討するために異なる3回の片頭痛発作に対し治験薬服薬を可能とした。主要評価項目は、1回目、2回目および3回目の発作における服薬4時間後の有効率(頭痛改善度)とした。一方、安全性については、1回目から3回目の片頭痛発作のすべて、もしくはいずれかに対し治験薬を服薬した患者における有害事象を評価の対象とした。

本試験の結果、1回目の発作において、服薬4時間後の有効率は、プラセボ群で32%(44/137例)、スマトリプタン錠50mg群で62%(178/285例)であり、50mg群の有効率はプラセボ群に比し有意に高かった($p<0.001$)。2回目および3回目の発作における有効率は1回目の発作において認められた結果と類似しており、いずれも、スマトリプタン錠50mg群はプラセボ群に比し有意に高かった(各々 $p<0.001$ 、 $p=0.005$)。副作用の発現率は、プラセボ群で7.7%(12/156例)、スマトリプタン錠50mg群で14.8%(49/332例)であり重篤なものは認められなかった。

以上の結果から、薬剤と関連した重篤な有害事象は認められず、片頭痛に対して有効かつ忍容性の高い治療薬であることが検証された。

3) 安全性試験

〈外国人による成績〉

スマトリプタン錠100mgの12ヵ月にわたる長期投与試験が2試験実施された⁹⁾。その結果、それぞれ288例計8094回、275例計8931回の片頭痛発作に対し投与され、いずれの試験もスマトリプタン錠100mgの効果に変わりなく、また、忍容性は高く、有害事象の発現率およびその内容も短期試験と変わりなかった。

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

トリプタン系化合物。

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、レルセ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、リガンドバインディング試験や薬理学的性質等により 5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃ 等のサブタイプに分類されているが、5-HT₁ 受容体はさらに、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 等に分類されている。これらのうち、5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 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-HT₁ 受容体作動薬であるスマトリプタンコハク酸塩は、5-HT₁ 受容体特に 5-HT_{1B} および 5-HT_{1D} 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-HT₁ 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、リガンドバイン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_{1D} および 5-HT_{1A} 受容体に対して親和性を示し、特に 5-HT_{1D} 受容体に対して高い親和性を示した¹⁰⁾。

また、ヒトの 5-HT_{1D}、5-HT_{1B} 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-HT₁ 受容体) を用量依存的に収縮させ、この作用は、非特異的 5-HT₁ 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-HT₂ 受容体) およびモルモット摘出回腸縦走筋標本 (5-HT₃ 受容体) に対してはほとんど作用を示さなかった¹¹⁾。

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 _{1A}	1.2 ± 0.2	100 ± 20
5-HT _{1C}	39 ± 10	>10,000
5-HT _{1D}	19 ± 3	17 ± 3
5-HT ₂	78 ± 20	>10,000
5-HT ₃	> 10,000	>10,000
アドレナリン受容体		
α ₁	6.6 ± 0.9	>10,000
α ₂	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 McCathy (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-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	5-HT
	pKi	pKi
1D (1D _a) ^{注)}	7.9 ± 0.1	8.1 ± 0.04
1B (1D _β) ^{注)}	7.9 ± 0.1	8.6 ± 0.1

mean ± S.E. n ≥ 3

注) 5-HT_{1D_a}および5-HT_{1D_β}受容体はそれぞれ5-HT_{1D}、5-HT_{1B}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^{12) 13)}、イヌ摘出中大脳動脈標本¹²⁾、ヒトの摘出中硬膜動脈、側頭動脈、大脳動脈標本¹⁴⁾、摘出硬膜中の動脈¹⁵⁾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-HT₁受容体拮抗薬メチオテピン¹²⁾と5-HT_{1B/1D}受容体拮抗薬のGR55562により抑制されたが、5-HT₂受容体拮抗薬ケタンセリン¹²⁾および5-HT₃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¹⁶⁾が、ヒト摘出冠動脈において、トロンボキサン A₂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¹⁷⁾。

3) 麻酔動物における各種血管床に対する作用¹⁸⁾

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。

VI. 薬効薬理に関する項目

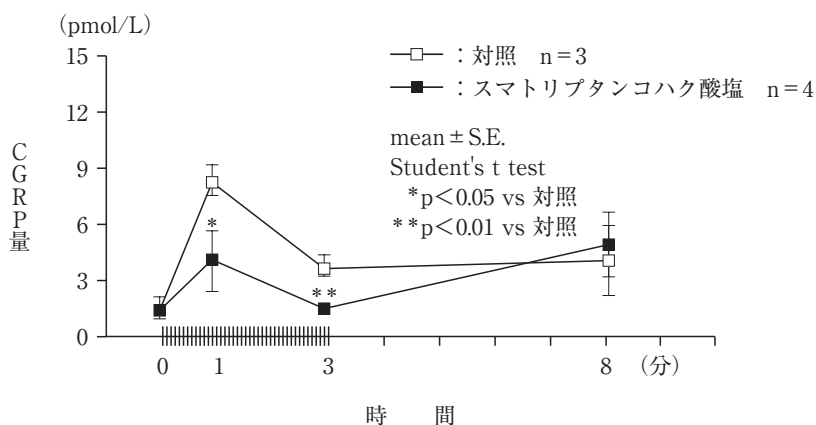
4) 5-HT_{1A} 受容体に対する作用

バインディングアッセイで5-HT_{1A} 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_{1A} 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_{1A} 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)¹⁹⁾

麻酔したラットを用いて、三叉神経節の電気刺激により硬膜血管中へ放出される 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、片頭痛発作時に上昇したCGRPは、スマトリプタンの3mg又は6mg^{注)}の皮下投与により抑制されることも報告されている²⁰⁾。

注) 日本における承認用量 (皮下投与) は1回3mgである。

6) 経口投与による効力を裏付ける試験成績

スマトリプタンコハク酸塩 (十二指腸内投与) の麻酔イヌの頸動脈血管抵抗に対する作用について検討した。その結果、スマトリプタンコハク酸塩 (0.01 ~ 10mg/kg) は、皮下および静脈内投与と同様に、頸動脈血管抵抗を用量依存的に上昇させた。したがって、スマトリプタンコハク酸塩は、経口投与においても頭痛抑制効果を示すことが考えられる¹⁸⁾。

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

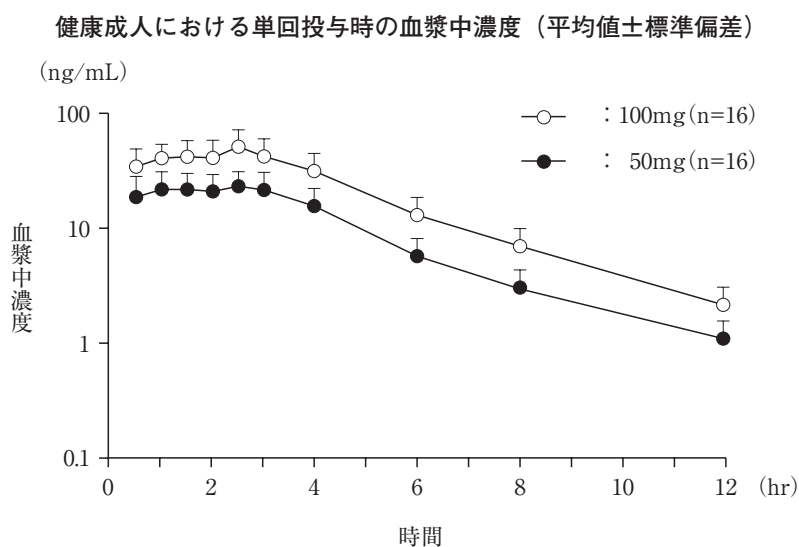
次項参照。

(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 16 例にスマトリプタン錠 50mg および 100mg を空腹時に単回経口投与した時の血漿中スマトリプタン濃度は下記のとおりである。血漿中濃度推移は 2 峰性を示した。スマトリプタンは速やかに吸収され、1 番目のピークは投与後 1.5 時間までに認められた。2 番目のピークは投与後 2～3 時間の間に認められ、消失半減期は約 2 時間であった。最高血漿中濃度 (C_{max}) および血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は投与量の増加と共に上昇した。また、 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ には個体間差が認められた。

なお、外国人健康成人男性に 50mg および 100mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータは下記のとおりであり、日本人の成績と大きな差は認められなかった。

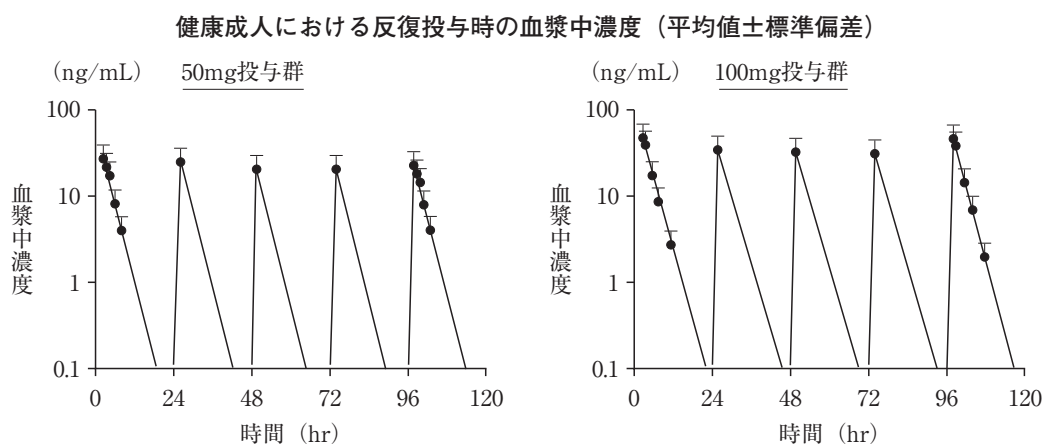


対象	投与量	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)
日本人	50mg (n=16)	1.8 ± 0.9	2.2 ± 0.3	32.6 ± 8.4	117.8 ± 23.7
	100mg (n=16)	2.0 ± 0.9	2.4 ± 0.5	58.2 ± 17.2	234.7 ± 56.4
外国人	50mg (n=19)	1.5 ± 0.8	2.3 ± 0.4	29.3 ± 9.3	100.4 ± 30.2
	100mg (n=18)	2.3 ± 0.8	2.2 ± 0.5	51.5 ± 16.4	197.5 ± 58.2

(平均値±標準偏差)

2) 反復投与⁸⁾

日本人健康成人男性 6 例に、スマトリプタン錠 50mg および 100mg を 1 日 1 回、5 日間反復経口投与(各試験日の朝は絶食)した時の血漿中スマトリプタン濃度の推移は下記のとおりである。50mg 投与群および 100mg 投与群ともに、投与第 1 日目と第 5 日目で血漿中スマトリプタン濃度は同様の推移を示し、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た。これらのことから、反復投与による血漿中スマトリプタンの蓄積性はなく、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。



投与量	投与日	被験者数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)
50mg 1日1回	第1日目	6名	29.3 ± 6.7	1.53 ± 0.96	1.90 ± 0.43	121.5 ± 14.3
	5日間 第5日目	6名	25.7 ± 5.6	1.64 ± 0.67	1.78 ± 0.41	122.3 ± 18.8
100mg 1日1回	第1日目	6名	45.1 ± 14.6	2.12 ± 0.36	1.90 ± 0.57	259.4 ± 31.8
	5日間 第5日目	6名	53.8 ± 21.1	1.56 ± 0.87	2.21 ± 0.94	262.0 ± 38.4

(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-∞} 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) 食事による影響

〈外国人による成績〉

健康成人男性 12 例にスマトリプタン錠 200mg を空腹時および食後単回経口投与した時、食後投与では空腹時投与と比較して T_{max} は 30 分程度遅延したが、C_{max}、t_{1/2} および AUC_{0-∞} は同様の値を示した。

(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²¹⁾

〈外国人による成績〉

健康成人男性 24 例に、スマトリプタン錠 25mg を単回経口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 14%であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし。

(4) クリアランス

全身クリアランス：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全身クリアランスは平均 437L/hr (CL/F) であった。

腎クリアランス：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腎クリアランスは平均 10.0L/hr (CL_r) 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 (V_d/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

〈参考〉吸収部位 (ラット)²²⁾

[¹⁴C] スマトリプタンコハク酸塩を雄性ラットの胃、小腸上部、中部および下部の各ループ内に注入したとき、放射能は小腸全域から吸収され、下部ほど良好であった。

〈参考〉吸収率 (ラット、イヌ)

ラットに、[¹⁴C] スマトリプタンコハク酸塩を 2mg/kg で経口投与したとき、静脈内投与時の AUC との比較で算出した経口投与時の吸収率は約 78%であった。

一方、イヌに 2mg/kg で経口投与したとき、胆汁排泄試験における胆汁および尿中排泄率から求めた経口投与時の吸収率は約 69%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²³⁾。

〈参考〉組織内分布試験（ラット）²²⁾

ラットに [¹⁴C] スマトリプタンコハク酸塩 2mg/kg 単回経口投与したとき、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²⁴⁾。

〈参考〉胎盤・胎児への移行性（ラット）²²⁾

妊娠 12 日目および 18 日目のラットに [¹⁴C] スマトリプタンコハク酸塩を 2mg/kg 経口投与した。妊娠 12 日目ラットに投与したとき、投与後 2 時間において、胎盤および胎児全身は母体血漿の 65% および 11% を示し、胎盤・胎児への移行が認められた。この時、胎児全身は最高濃度を示した。妊娠 18 日目ラットに投与した場合には、投与後 6 時間において、胎盤および胎児全身は母体血漿の 76% および 35% を示し、胎盤・胎児への移行が認められた。この時、胎児全身は最高濃度を示した。投与後 48 時間には妊娠 12 日目および 18 日目ラットのいずれにおいても胎児全身は最高濃度の 8% 以下に消失したことから、胎児への放射能の残留傾向は少なく、また、胎児 1 匹当りの分布率はいずれの時間においても投与量の 0.011% 以下であることから、移行性も低いものと考えられた。

(3) 乳汁中への移行性²⁵⁾

〈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）²²⁾

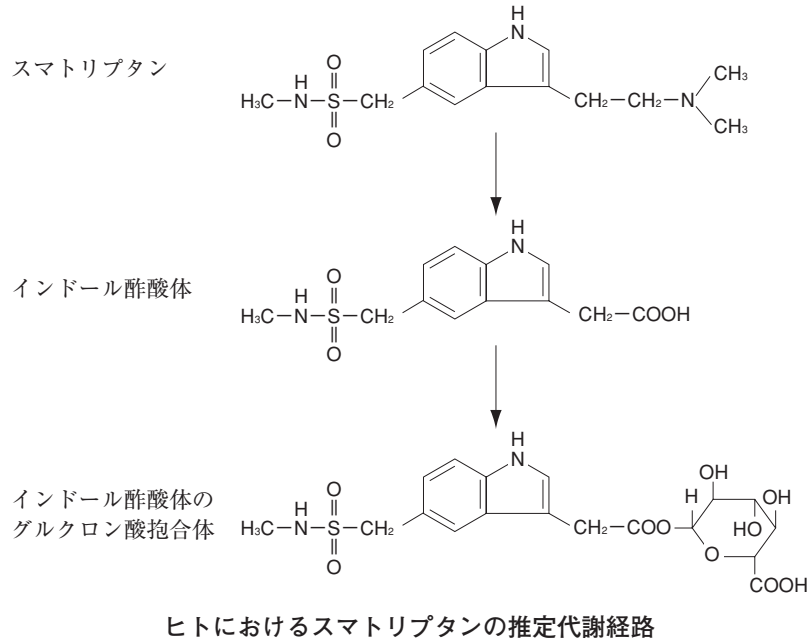
ラットに [¹⁴C] スマトリプタンコハク酸塩を 2mg/kg 単回経口投与したところ、大部分の組織中放射能は投与後 2 時間に最高濃度を示した後速やかに消失し、特定の臓器への残留は認められなかった。

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錠 100mg を 1 日 1 回、5 日間反復経口投与した時の投与第 1 日目において、 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は、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>スマトリプタン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 3.14％、インドール酢酸体 39.26％、インドール酢酸体グルクロン酸抱合体 6.95％であった。

また、反復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尿中排泄率は、いずれの投与日においてもほぼ同様の値を示し、反復投与による排泄の変化は認められなかった。



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ンオキシダーゼ A により代謝されると考えられる²⁶⁾。

(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-HT₁、5-HT₂ 受容体に対して活性を示さない²⁷⁾。

(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。

〈外国人による成績〉

健康成人男性 4 例にスマトリプタン錠の ^{14}C -標識体 200mg を単回経口投与したところ、放射性物質の大部分は尿中に排泄され、投与後 120 時間までに投与量の 57.2% が回収された。また、投与後 168 時間までに糞便中に投与量の 37.6% が放射性物質として回収され、この時間までに投与薬物の約 95% が尿および糞中に回収された。

(2) 排泄率

健康成人男性 16 例にスマトリプタン錠 50mg および 100mg を単回経口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 時間までの尿中排泄率は、それぞれ投与量の 2% および 40% 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（スマトリプタンコハク酸塩）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、虚血性心疾患又はその症状・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^{28)～30)}。

【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と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〕

〈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_{1B/1D}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_{1B/1D}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」参照）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(8) モノアミノ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ノオキシダーゼ（MAO）により代謝される²⁶⁾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おそれがある（「7. 相互作用（1）併用禁忌とその理由」参照）。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本剤を単回経口投与したとき、スマトリプタンのAUCは4.4倍、C_{max}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²⁶⁾。また、一般的にはMAO阻害剤の影響は2週間といわれている³¹⁾。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」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³²⁾。

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^{33)、34)}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〉

高齢者における本剤の薬物動態は、健康成人と顕著な差がないことが認められている²⁷⁾。しかしながら、一般に、高齢者では肝機能、腎機能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（ $-SO_2NR_2$ ）を有する薬剤）

サルファ剤：スルfoisキサゾール、サ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²⁷⁾。

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、リスクファクター等を含む）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」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。

<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為の適切な検査（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^{29) 35)}。

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³³⁾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十分注意すること。

<解説>

海外において「眠気」は本剤に最も多い有害事象の一つとして報告³⁶⁾され、国内開発治験時においても傾眠としての報告がある。

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^{37) 38)}。

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。

〈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_{1B/1D} 受容体作動薬 ズルミトリブタン （ゾーミッグ） エレトリブタン臭化水素酸塩 （レルパックス） 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。

〈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。

〈解説〉

選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）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 SSRI 及び SNRI 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³⁹⁾。

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（β-ブロッカーであると同時に 5-HT_{1A} 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⁴⁰⁾。

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 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 2869 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) 重大な副作用と初期症状

<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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）^{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。</p> <p>2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状（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。</p> <p>3) てんかん様発作（頻度不明）^{注1)} をおこすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。</p>

<解説>

- 国内開発治験において報告はないが、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、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。
- 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^{32) 35) 41) 42)}。
- 国内開発治験において報告はないが、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。

2) その他の副作用

<p>4. 副作用</p> <p>(2) その他の副作用</p>			
	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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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	使用成績調査の累計	合 計
調査施設数	36	492	528
調査症例数	152	2869	3021
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 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合 計
心臓障害	7 (4.61%)	40 (1.39%)	47 (1.56%)
動悸	7 (4.61%)	40 (1.39%)	47 (1.56%)
頻脈	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
耳および迷路障害	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
* 耳鳴	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
眼障害	2 (1.32%)	7 (0.24%)	9 (0.30%)
眼の異常感	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
* 眼精疲労	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
* 眼瞼痙攣	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
* 眼刺激	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
* 眼瞼浮腫	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
光視症	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
閃輝暗点	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
霧視	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
視覚障害	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
* 涙器障害	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
胃腸障害	18 (11.84%)	106 (3.69%)	124 (4.10%)
腹部不快感	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
* 腹部膨満	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
腹痛	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
上腹部痛	1 (0.66%)	8 (0.28%)	9 (0.30%)
* 口唇炎	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
* 下痢	1 (0.66%)	1 (0.03%)	2 (0.07%)
悪心	7 (4.61%)	91 (3.17%)	98 (3.24%)
唾液腺痛	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
* 胃不快感	2 (1.32%)	3 (0.10%)	5 (0.17%)
嘔吐	4 (2.63%)	15 (0.52%)	19 (0.63%)
口の感覚鈍麻	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
* 口の錯感覚	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
全身障害および 投与局所様態	18 (11.84%)	124 (4.32%)	142 (4.70%)
無力症	2 (1.32%)	16 (0.56%)	18 (0.60%)
胸部不快感	1 (0.66%)	25 (0.87%)	26 (0.86%)
胸痛	2 (1.32%)	8 (0.28%)	10 (0.33%)
* 悪寒	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
* 顔面浮腫	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
顔面痛	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
* 異常感	1 (0.66%)	1 (0.03%)	2 (0.07%)
* 冷感	0	3 (0.10%)	3 (0.10%)
熱感	1 (0.66%)	10 (0.35%)	11 (0.36%)
倦怠感	6 (3.95%)	55 (1.92%)	61 (2.02%)
* 末梢性浮腫	1 (0.66%)	1 (0.03%)	2 (0.07%)
疼痛	3 (1.97%)	1 (0.03%)	4 (0.13%)
* 発熱	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
圧迫感	0	21 (0.73%)	21 (0.70%)
* 口渇	1 (0.66%)	4 (0.14%)	5 (0.17%)

副作用等の種類	発現件数 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合 計
臨床検査	6 (3.95%)	6 (0.21%)	12 (0.40%)
アラニン・ア ミノトランス フェラーゼ増加	1 (0.66%)	1 (0.03%)	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%)	0	1 (0.03%)
* 血中クレア チンホスホキ ナーゼ増加	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
* 血中カリウ ム増加	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
血圧上昇	0	3 (0.10%)	3 (0.10%)
* 尿中ブドウ 糖陽性	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
* 尿中血陽性 脈拍異常	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
* 白血球数減少	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
* 尿中ウロピ リン陽性	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
筋骨格系および 結合組織障害	2 (1.32%)	48 (1.67%)	50 (1.66%)
関節痛	0	10 (0.35%)	10 (0.33%)
背部痛	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)
筋痛	0	8 (0.28%)	8 (0.26%)
頸部痛	1 (0.66%)	6 (0.21%)	7 (0.23%)
四肢痛	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
重感	0	11 (0.38%)	11 (0.36%)
肩部痛	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
* 顎関節症候群	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)
筋緊張	0	14 (0.49%)	14 (0.46%)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
筋骨格不快感	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
神経系障害	12 (7.89%)	145 (5.05%)	157 (5.20%)
自律神経失調	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
* 注意力障害	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
浮動性めまい	3 (1.97%)	39 (1.36%)	42 (1.39%)
* 異常感覚	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
味覚異常	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
頭痛	1 (0.66%)	16 (0.56%)	17 (0.56%)
* 知覚過敏	0	4 (0.14%)	4 (0.13%)
筋緊張亢進	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
感覚鈍麻	2 (1.32%)	21 (0.73%)	23 (0.76%)
* 錯感覚	1 (0.66%)	1 (0.03%)	2 (0.07%)
傾眠	5 (3.29%)	74 (2.58%)	79 (2.62%)
振戦	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)

*：使用上の注意から予測できない副作用

1)：2001年6月20日（発売日）より使用成績調査を開始した。

副作用等の種類	発現件数 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
精神障害	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)
*うつ病	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
*幻聴	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
*幻視	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
腎および尿路障害	0	6 (0.21%)	6 (0.20%)
*尿意切迫	0	4 (0.14%)	4 (0.13%)
*頻尿	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.63%)	13 (0.45%)	17 (0.56%)
息詰まり感	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
*呼吸困難	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)
*しゃっくり	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
咽喉頭疼痛	1 (0.66%)	(0.14%)	5 (0.17%)
*くしゃみ	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)
咽喉刺激感	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)
咽喉絞扼感	0	3 (0.10%)	3 (0.10%)
*あくび	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
鼻痛	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)

副作用等の種類	発現件数 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
*鼻部不快感	2 (1.32%)	0	2 (0.07%)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.97%)	15 (0.52%)	18 (0.60%)
*冷汗	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
紅斑	1 (0.66%)	1 (0.03%)	2 (0.07%)
*多汗症	1 (0.66%)	2 (0.07%)	3 (0.10%)
皮膚疼痛	0	4 (0.14%)	4 (0.13%)
そう痒症	0	5 (0.17%)	5 (0.17%)
発疹	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
蕁麻疹	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
顔面感覚鈍麻	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
血管障害	1 (0.66%)	7 (0.24%)	8 (0.26%)
潮紅	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)
*蒼白	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
レイノー現象	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
ほてり	1 (0.66%)	3 (0.10%)	4 (0.13%)

*：使用上の注意から予測できない副作用

1)：2001年6月20日（発売日）より使用成績調査を開始した。

(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²⁵⁾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。

〈解説〉

外国の臨床試験において、患者に本剤を300mgまで、健康成人に400mgまでを単回投与した際には、重大な副作用は認められなかったとの報告がある。しかしながら、本剤を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12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が、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。

(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

〈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

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]。

〈解説〉

PTPシートの誤飲により、鋭い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこした結果、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。本剤を患者へ交付する際は、PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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⁴³⁾。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關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		麻醉イヌ (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 μ M	10、100 μ 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 μ M	10 μ M 以上で収縮
摘出回腸		モルモット (5)	<i>in vitro</i>	1 ~ 100 μ M	1 μ 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 μ M	100 μ 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、麻醉イヌ、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

(1) 単回投与毒性試験^{44), 45)}

試験項目	動物種	投与経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)	
				概略の致死量	
単回投与毒性	ラット	経口	2100		> 2100
	イヌ	経口	100, 500		> 500

(2) 反復投与毒性試験

試験項目	動物種	投与経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)	
				無毒性量	
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

(3) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能および着床までの初期胚発生に関する経口投与試験

ラットを用いて 10、100、1000mg/kg/日 を、雄については、交配前 4 週間、交配期間（最長 3 週間）および解剖前日（雌の妊娠を確認した後解剖）まで、雌については、交配前 2 週間、交配期間（最長 3 週間）および妊娠 6 日目（交尾確認日 = 妊娠 0 日目）まで強制経口投与した。その結果、親動物の一般状態および生殖能に毒性学的に意義のある影響はみられず、また妊娠 13 日目の胚の生存性に対する影響もみられなかった。

以上のことから、親動物における一般毒性学およびその生殖能力ならびに次世代に対する無毒性量は 1000mg/kg と推察された。

2) 胎児の器官形成期経口投与試験

①ラットにおける試験⁴⁶⁾

ラットに、60、250、1000mg/kg/日 を妊娠 7 日目から 17 日目（交尾確認日 = 妊娠 0 日目）まで強制経口投与した。

その結果、母動物の一般状態およびその生殖能にスマトリプタンコハク酸塩投与に関連した影響はみられなかった。F1 胎児では毒性学的意義のある影響はみられず、スマトリプタンコハク酸塩に催奇形性は認められなかった。また F1 出生児の生存性、発育、形態分化、感覚・行動機能、学習・記憶およびその生殖能、さらに F2 胎児の生存性および発育などに影響はみられなかった。

以上のことから、母動物における一般毒性学およびその生殖能力ならびに次世代に対する無毒性量は 1000mg/kg と推察された。

②ウサギにおける試験

ウサギに 5、15、50mg/kg/日 を妊娠 8 日目から 20 日目（交尾確認日 = 妊娠 1 日目）まで強制経口投与した。

その結果、母動物の 50mg/kg 群で糞量の減少、体重増加量および摂餌量の増減がみられたが、生殖能に対する影響はみられなかった。F1 胎児では、50mg/kg 群で軽度な頸胸部血管走行変異の発現頻度の増加がみられたが、その発現頻度は背景データの範囲内であった。また、骨格変異の発現頻度の増加がみられたが、本所見は母動物でみられた体重増加量および摂餌

量の増減の二次作用に起因するものと考えられた。その他、生存性、発育などに対する影響はみられず、また、スマトリプタンコハク酸塩に催奇形性は認められなかった。

以上のことから、母動物における一般毒性学的な無毒性量は 15mg/kg、その生殖能力に対しては 50mg/kg、次世代に対する無毒性量は 15mg/kg と推察された。

3) 周産期および授乳期経口投与試験⁴⁷⁾

ラットに、10、100、1000mg/kg/日を妊娠 18 日目（交尾確認日 = 妊娠 1 日目）から出産後 22 日目（分娩日 = 出産後 1 日目）まで強制経口投与した。

その結果、母動物では 100mg/kg 以上の群で体重増加量および摂餌量の減少がみられ、また 1000mg/kg 群では出生児の生存性への影響がみられた。F1 出生児では、雄は 100mg/kg 以上の群、雌は 1000mg/kg 群において体重減少がみられた。その他、F1 出生時の生存性、性成熟、身体発育分化、感覚・行動機能、学習・記憶、眼科学的検査およびその生殖能、さらに F2 胎児に対して毒性学的意義のある影響は認められなかった。

以上のことから、母動物における一般毒性学的な無毒性量は 10mg/kg、その生殖能力に対しては 100mg/kg、次世代に対する無毒性量は 10mg/kg と推察された。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

毒性あるいは一般薬理試験において、スマトリプタンコハク酸塩に依存性を示唆する所見が得られなかったため、依存性試験は実施しなかった。

2) 抗原性

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

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変異原性を検討したが、いずれも陰性で遺伝毒性を認めなかった。

4) がん原性

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が、いずれの動物種においても、腫瘍を有する動物数、型別の腫瘍の発生状況に投与の影響はみられず、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) 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単回投与毒性試験を実施した。

その結果、原薬の静脈内投与における致死量を上回る量である 50mg/kg のインドール酢酸体を投与したが、死亡例は認められず、一般状態、体重変化、剖検に投与と関連する変化は何ら観察されなかった。

以上の結果より、スマトリプタンコハク酸塩の代謝物のラットにおける急性毒性は、原薬のそれと比較して、明らかに弱いものと判断された。

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

使用期間：3年（包装に使用期限を表示）

2. 貯法・保存条件

室温保存

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

12錠（6錠×2）、60錠（6錠×10）PTP

6. 同一成分・同効薬

同一成分：イミグラン®注3、イミグラン®点鼻液20、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

製造承認年月日：2001年6月20日
承認番号：21300AMZ00480000

9. 薬価基準収載年月日

2001年8月31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

10年（2011年6月19日満了）

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

2160003F1022

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) 坂井文彦ほか. *臨床医薬* 2001 ; **17** : 1163.
- 6) Pfaffenrath V, et al. *Headache* 1998 ; **38** : 184.
- 7) Savani N, et al. *Int J Clin Pract* 1999 ; **105** (Suppl) : 7.
- 8) 海老原昭夫ほか. *臨床医薬* 1993 ; **9** : 757.
- 9) Tansey MJB, et al. *Eur Neurol* 1993 ; **33** : 310.
- 10) McCarthy BG, et al. *Headache* 1989 ; **29** : 420.
- 11) 後藤好史ほか. *基礎と臨床* 1993 ; **27** : 3593.
- 12) Connor HE, et al. *Br J Pharmacol* 1989 ; **96** : 379.
- 13) Parsons AA, et al. *Br J Pharmacol* 1989 ; **96** : 434.
- 14) Jansen I, et al. *Cephalalgia* 1992 ; **12** : 202.
- 15) Humphrey PPA, et al. *Serotonin : Molecular Biology, Receptors and Functional Effects*. Birkhauser Verlag Basel, 1991 : 421-9.
- 16) Humphrey PPA, et al. *Br J Pharmacol* 1988 ; **94** : 1123.
- 17) Connor HE, et al. *Eur J Pharmacol* 1989 ; **161** : 91.
- 18) 後藤好史ほか. *基礎と臨床* 1993 ; **27** : 3609.
- 19) Buzzi MG, et al. *Neuropharmacology* 1991 ; **30** : 1193.
- 20) Goadsby PJ, et al. *Ann Neurol* 1993 ; **33** : 48.
- 21) Duquesnoy C, et al. *Eur J Pharm Sci* 1998 ; **6** : 99.
- 22) 江角凱夫ほか. *基礎と臨床* 1993 ; **27** : 3063.
- 23) Plosker GL, et al. *Drugs* 1994 ; **47** : 622.
- 24) Schenker S, et al. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995 ; **210** : 213.
- 25) Wojnar-Horten RE, et al. *Br J Clin Pharmacol* 1996 ; **41** : 217.
- 26) Williams P, et al. *Cephalalgia* 1997 ; **17** : 408.
- 27) Fowler PA, et al. *Eur Neurol* 1991 ; **31** : 291.
- 28) Abrahamsen B, et al. *Ugeskr Laeger* 1992 ; **154** : 3602.
- 29) Willett F, et al. *BMJ* 1992 ; **304** : 1415.
- 30) Castle WM, et al. *BMJ* 1992 ; **305** : 117.
- 31) Bodner RA, et al. *Neurology* 1995 ; **45** : 219.
- 32) Jansen WB, et al. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 1994 ; **31** : 353.
- 33) Munera PA, *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002 ; **12** : 275.
- 34) Curron S, et al. *Drug Safety* 1998 ; **18** : 125.
- 35) Ottervanger JP, et al. *Lancet* 1993 ; **341** : 861.
- 36) Ottervanger JP, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1994 ; **47** : 305.
- 37) Brown EG, et al. *Eur Neurol* 1991 ; **31** : 339.
- 38) Blau JN. *Cephalalgia* 1991 ; **11** : 229.
- 39) Mathew NT, et al. *Cephalalgia* 1996 ; **16** : 323.
- 40) 西嶋康一ほか. *臨床精神医学* 1997 ; **26** : 339.
- 41) Curtin T, et al. *BMJ* 1992 ; **305** : 713.
- 42) Laine K, et al. *Headache* 1999 ; **39** : 511.
- 43) 島田瞭ほか. *実中研・前臨床研究報* 1993 ; **19** : 107.

- 44) 内海啓介ほか. *薬理と治療* 1993 ; **21** : 2059.
- 45) 小林和雄ほか. *薬理と治療* 1993 ; **21** : 2065.
- 46) 萩田孝一ほか. *薬理と治療* 1993 ; **21** : 2071.
- 47) Adams MJ, et al. *薬理と治療* 1994 ; **22** : 3849.

2. その他の参考文献

[片頭痛の診断基準]

International Headache Society. *Cephalalgia* 1998 ; **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. 日本頭痛学会誌引, 2004

[5-HT₁ 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

錠剤は、1991年4月ニュージーランドで初めて許可されて以来、英国をはじめ100カ国以上で承認されている。

国名	販売名	許可年月	含量	効能効果	用法・用量
カナダ	Imitrex	1992年1月	<u>25mg</u> 、 <u>50mg</u> 、 <u>100mg</u>	片頭痛	推奨用量は50mg錠1錠である。最小有効用量は25mgであり、最大有効用量は100mgである。患者によっては100mgを要する。頭痛が再発した場合、又は初回投与後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200mgを超えないこと。
英国	Imigran	1992年4月	<u>50mg</u> 、 <u>100mg</u>	片頭痛	推奨用量は50mg錠1錠である。患者によっては100mgを要する。片頭痛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 <u>300mg</u> を超えてはならない。本用量で効果が得られない場合は、2回目の投与をしてはならない。
ドイツ	Imigran	1992年12月	<u>50mg</u> 、 <u>100mg</u>	片頭痛	推奨用量は50mg錠1錠である。患者によっては100mgを要する。100mg以上の用量を投与しても効果の改善は期待できない。軽減した症状が再発した場合のみ追加投与してもよいが、1日の総投与量は <u>300mg</u> を超えないこと。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。
フランス	Imigrane	1994年12月	<u>50mg</u> 、 <u>100mg</u>	片頭痛	推奨用量は50mg錠1錠である。患者によっては100mgを要する。初回投与で改善が得られない場合は、同一発作の間に追加投与しないこと。初回投与で改善が得られたが、症状が再発した場合は、初回投与後最低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。1日の総投与量は <u>300mg</u> を超えないこと。
米国	Imitrex	1995年6月	<u>25mg</u> 、 <u>50mg</u> 、 <u>100mg</u>	片頭痛	25、50、100mgの単回投与が有効であり、50、100mgは、 <u>25mg</u> よりも有効である。また、100mgは50mgよりも高い効果が得られていない。用量に対する反応は個人間で異なるため、より高用量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。頭痛が再度起きた場合、又は1回目の服用後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200mgを超えないこと。

_____部は、本邦の承認事項と異なる。



[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>