

# 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2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

5-HT <sub>1B/1D</sub> 受容体作動型片頭痛治療剤 スマトリプタンコハク酸塩錠
<b>イミグラン錠 50</b>
IMIGRAN Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
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）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：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・製造販売（輸入）・ 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
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ <a href="https://gskpro.com">https://gskpro.com</a>

本IFは2021年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

# 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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> ..... 1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	9
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	
<b>II. 名称に関する項目</b> ..... 3	<b>V. 治療に関する項目</b> ..... 10	
1. 販売名	1. 効能又は効果	10
(1) 和名	2. 用法及び用量	10
(2) 洋名	3. 臨床成績	11
(3) 名称の由来	(1) 臨床データパッケージ	11
2. 一般名	(2) 臨床効果	11
(1) 和名(命名法)	(3) 臨床薬理試験	14
(2) 洋名(命名法)	(4) 探索的試験	14
(3) ステム	(5) 検証的試験	15
3. 構造式又は示性式	(6) 治療的使用	16
4. 分子式及び分子量		
5. 化学名(命名法)	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> ..... 17	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	17
7. CAS登録番号	2. 薬理作用	17
	(1) 作用部位・作用機序	17
<b>III. 有効成分に関する項目</b> ..... 5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	17
1. 物理化学的性質	(3) 作用発現時間・持続時間	20
(1) 外観・性状		
(2) 溶解性	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> ..... 21	
(3) 吸湿性	1. 血中濃度の推移・測定法	21
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	(1) 治療上有効な血中濃度	21
(5) 酸塩基解離定数	(2) 最高血中濃度到達時間	21
(6) 分配係数	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	21
(7) その他の主な示性値	(4) 中毒域	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	(5) 食事・併用薬の影響	22
3. 有効成分の確認試験法	(6) 母集団(ポピュレーション)解析 により判明した薬物体内動態変動 要因	23
4. 有効成分の定量法	2. 薬物速度論的パラメータ	23
	(1) 解析方法	23
<b>IV. 製剤に関する項目</b> ..... 7	(2) 吸収速度定数	23
1. 剤形	(3) バイオアベイラビリティ	23
(1) 剤形の区別、外観及び性状	(4) 消失速度定数	23
(2) 製剤の物性	(5) クリアランス	23
(3) 識別コード	(6) 分布容積	23
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定な pH 域等	(7) 血漿蛋白結合率	23
2. 製剤の組成	3. 吸収	23
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4. 分布	24
(2) 添加物	(1) 血液-脳関門通過性	24
(3) その他	(2) 血液-胎盤関門通過性	24
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	(3) 乳汁への移行性	24
4. 製剤の各種条件下における安定性	(4) 髄液への移行性	24
5. 調製法及び溶解後の安定性	(5) その他の組織への移行性	24
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5. 代謝	25
7. 溶出性	(1) 代謝部位及び代謝経路	25
8. 生物学的試験法	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等) の分子種	25
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	25
10. 製剤中の有効成分の定量法		
11. 力価		
12. 混入する可能性のある夾雑物		

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	25	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	42
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	25	(2) 薬剤交付時の取扱いについて	42
6. 排泄	26	(患者等に留意すべき必須事項等)	42
(1) 排泄部位及び経路	26	(3) 調剤時の留意点について	43
(2) 排泄率	26	5. 承認条件等	43
(3) 排泄速度	26	6. 包装	43
7. トランスポーターに関する情報	26	7. 容器の材質	43
8. 透析等による除去率	26	8. 同一成分・同効薬	43
<b>Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>27</b>	9. 国際誕生年月日	43
1. 警告内容とその理由	27	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
2. 禁忌内容とその理由	27	11. 薬価基準収載年月日	43
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	28	12. 効能又は効果追加、用法及び用量	43
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	28	変更追加等の年月日及びその内容	43
5. 重要な基本的注意とその理由	29	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日	43
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	29	及びその内容	43
(1) 合併症・既往歴等のある患者	29	14. 再審査期間	44
(2) 腎機能障害患者	31	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	44
(3) 肝機能障害患者	31	16. 各種コード	44
(4) 生殖能を有する者	31	17. 保険給付上の注意	44
(5) 妊婦	31	<b>X I. 文献</b>	<b>45</b>
(6) 授乳婦	31	1. 引用文献	45
(7) 小児等	32	2. その他の参考文献	46
(8) 高齢者	32	<b>X II. 参考資料</b>	<b>47</b>
7. 相互作用	32	1. 主な外国での発売状況	47
(1) 併用禁忌とその理由	32	2. 海外における臨床支援情報	48
(2) 併用注意とその理由	33	(1) 妊婦に関する海外情報	48
8. 副作用	34	(2) 小児等に関する記載	49
(1) 重大な副作用と初期症状	34	<b>X III. 備考</b>	<b>50</b>
(2) その他の副作用	35	その他の関連資料	50
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37		
10. 過量投与	37		
11. 適用上の注意	38		
12. その他の注意	38		
(1) 臨床使用に基づく情報	38		
(2) 非臨床試験に基づく情報	38		
<b>Ⅸ. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>39</b>		
1. 薬理試験	39		
(1) 薬効薬理試験	39		
(2) 副次的薬理試験	39		
(3) 安全性薬理試験	39		
(4) その他の薬理試験	40		
2. 毒性試験	40		
(1) 単回投与毒性試験	40		
(2) 反復投与毒性試験	40		
(3) 生殖発生毒性試験	40		
(4) その他の特殊毒性	41		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>42</b>		
1. 規制区分	42		
2. 有効期間又は使用期限	42		
3. 貯法・保存条件	42		
4. 薬剤取扱い上の注意点	42		

# 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、血管壁に浮腫及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、神経原性の炎症を引き起こされる」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、脳血管収縮作用及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、片頭痛の治療薬として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及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。

また、イミグラン錠 50 については 2012 年 12 月 19 日に、薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないと再審査結果を得た。なお、皮下注射剤はアンプル製剤であるイミグラン注 3 及び自己注射用キット製剤であるイミグランキット皮下注 3mg が発売されていたが、イミグラン注 3 は 2023 年 3 月に生産終了により販売を終了している。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 頭痛発現後の片頭痛を速やかに改善させる。 「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照
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。 「IV. 製剤に関する項目 1. 剤形」の項参照
3. 頭痛・随伴症状を抑制し、QOL を改善させる。 「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照
4. 世界 100 カ国以上で承認されている。 「X II. 参考資料 1. 主な外国での発売状況」の項参照
5. 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体に作用選択性の高い片頭痛治療薬である（*in vitro*）。 「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照
6. 頭蓋内外の血管に対し選択的収縮作用を示す（*in vitro*）。 「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

## I. 概要に関する項目

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 2878 例中、364 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 89 例 (3.1%)、眠気 75 例 (2.6%)、痛み 73 例 (2.5%)、倦怠感 53 例 (1.8%) であった (再審査終了時)。

重大な副作用としてアナフィラキシーショック、アナフィラキシー、虚血性心疾患様症状、てんかん様発作、薬剤の使用過多による頭痛が報告されている。

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用」の項参照

## 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)

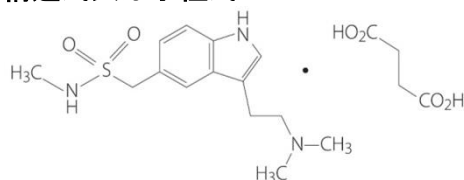
(2) 洋名 (命名法)

Sumatriptan Succinate (JAN) 、 sumatriptan (INN)

(3) ステム

セロトニン (5-HT<sub>1</sub>) 受容体作動薬、スマトリプタン誘導体：-triptan

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S · C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

分子量：413.49

### 5. 化学名 (命名法)

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

(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)

### 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. 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

pKa<sub>1</sub>（コハク酸）=4.21、5.67

pKa<sub>2</sub>（第三アミン）=9.63

pKa<sub>3</sub>（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 ( $\epsilon=4850$ ) 及び 292nm ( $\epsilon=3750$ ) に極大吸収を示した。

###### 2) pH

約 4.8 (1w/v%水溶液)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 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	試験結果
苛酷試験	温度	65℃、成り行き湿度、暗所	3 ヶ月	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 ヶ月	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 ヶ月	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 ヶ月	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 ヶ月	褐色ガラス瓶 (密栓)		変化なし

#### 3. 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)

#### 4. 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、外観及び性状

白色のフィルムコーティング錠

表 (直径)	裏	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

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 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) その他

該当資料なし

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 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 ヶ月	PTP*1	性状 確認試験 溶出試験 含量 類縁物質 乾燥減量	変化なし
	温度・湿度	40℃、75%RH、暗所	6 ヶ月	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）及び近紫外蛍光ランプ（10W/m <sup>2</sup> ）	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 <sup>2</sup> ）照射	PTP*1		変化なし
長期保存試験	25℃、60%RH、暗所	24 ヶ月	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 ヶ月		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及びアルミニウム箔

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

（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）

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 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）

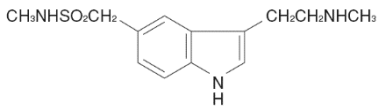
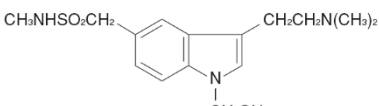
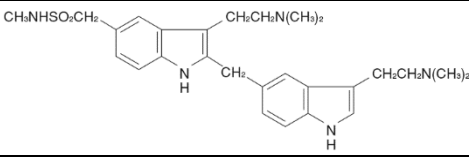
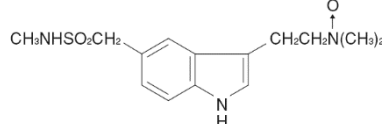
## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## 11. カ価

該当しない

## 12. 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

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

イミグラン錠 50 は乳幼児誤飲防止包装\*を採用している。

PTP シート：プッシュスルータイプ

プッシュスルータイプ (PTP シート) の取り出し方

- ・通常より強い力を加えて薬剤を押し出す。

\*乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

## 14. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 片頭痛

##### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準<sup>4)</sup>により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。特に次のような患者は、くも膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるため、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。

- ・今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
- ・片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者

5.2 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)

5.1 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>5)</sup>がある。

5.2 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. 用法及び用量

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、次回片頭痛発現時から100mgを経口投与することができる。

ただし、1日の総投与量を200mg以内とする。

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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。

7.3 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。

- ・経口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
- ・注射液投与後に経口剤を追加投与する場合には1時間以上
- ・点鼻液投与後に経口剤を追加投与する場合には2時間以上

## (解説)

- 7.1 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。
- 7.2 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」の項 効能又は効果に関連する注意（解説）5.1 参照）
- 7.3 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、経口剤投与後に注射剤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、その逆の注射剤投与後に経口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、点鼻液投与後に経口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、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) 臨床データパッケージ

該当しない

## (2) 臨床効果

本剤は片頭痛を対象に試験を実施した。

片頭痛の診断は、試験当時の国際頭痛学会による片頭痛診断基準に従った。

## &lt;承認時までに実施された臨床試験&gt;

国内で実施された臨床試験（用量反応試験）、及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 例及び 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 <sup>6)</sup>	71.4% ( 50 例/ 70 例)	66.7% ( 46 例/ 69 例)
海外	用量反応試験 <sup>7) 注)</sup>	77.1% (199 例/258 例)	76.6% (196 例/256 例)
	比較検証試験 <sup>8) 注)</sup>	62.5% (178 例/285 例)	—

注) 症例数は社内資料より引用

6) 坂井文彦ほか：臨床医薬. 2001 ; 17 : 1163-1187.

7) Pfaffenrath V, et al. : Headache. 1998 ; 38 : 184-190.

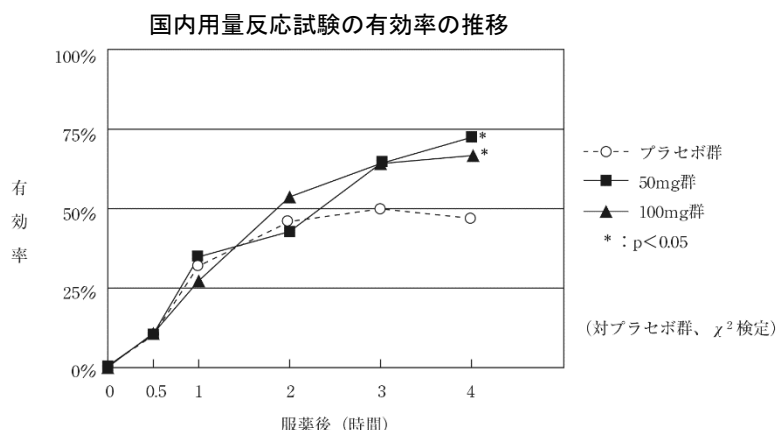
8) Savani N, et al. : Int J Clin Pract Suppl. 1999 ; 105 : 7-15.



また、国内及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。

### 1) 国内臨床試験<sup>6)</sup>

国内の第Ⅱ相プラセボ対照、用量反応、二重盲検比較試験の 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 時間後における有効率は 50mg 群 71.4% (50/70 例)、100mg 群 66.7% (46/69 例) と、プラセボ群と比べ有意に高かった。



副作用発現頻度は、50mg 群で 29.9% (23/77 例)、100mg 群で 26.7% (20/75 例) であった。主な副作用は、50mg 群で動悸 7.8% (6/77 例)、悪心 6.5% (5/77 例)、傾眠及び倦怠感 5.2% (4/77 例)、浮動性めまい (回転性眩暈を除く) 及び嘔吐 2.6% (2/77 例)、100mg 群で上腹部痛及び倦怠感 4.0% (3/75 例)、灼熱感、鼻道刺激感、嘔吐及び胸痛 2.7% (2/75 例) であった。

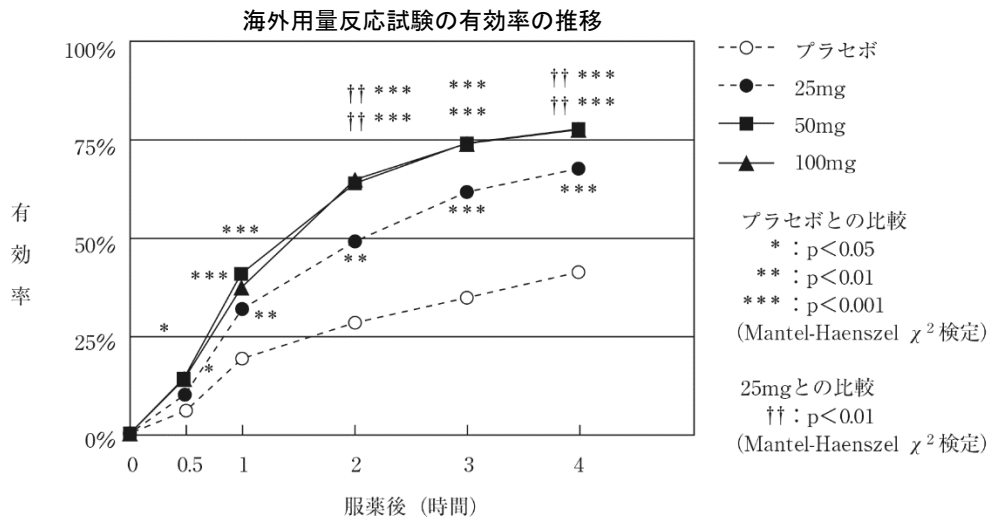
6) 坂井文彦ほか：臨床医薬. 2001 ; 17 : 1163-1187.

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内である。

### 2) 海外臨床試験

海外の第Ⅱ相プラセボ対照、用量反応、二重盲検比較試験<sup>7)・9)</sup>において、異なる 3 回の発作に対して本剤 50mg 及び 100mg を単回投与した時の 1 回目の発作時の服薬 4 時間後の有効率はそれぞれ 77.1% (199/258 例) 及び 76.6% (196/256 例) であり、50mg 及び 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 及び 100mg は、服薬 2 時間後及び 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。



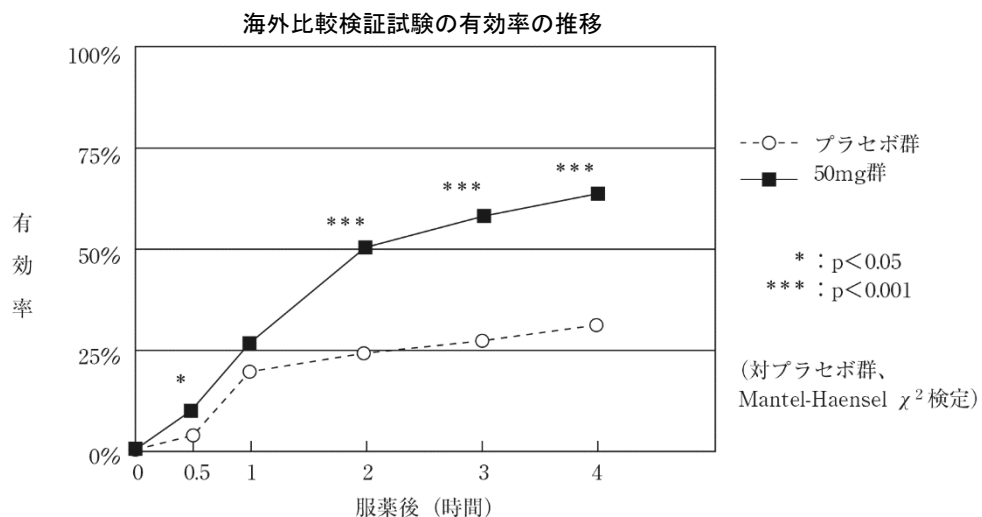
1回目の投与時の副作用発現頻度は、50mg群で20.8% (63/303例)、100mg群で31.2% (93/298例)であった。主な副作用は、50mg群で悪心・嘔吐4.6% (14/303例)、胸部圧迫感/胸痛3.6% (11/303例)、錯感覚及び倦怠感・疲労2.3% (7/303例)、回転性眩暈2.0% (6/303例)、100mg群で倦怠感・疲労4.4% (13/298例)、浮動性めまい(回転性眩暈を除く)及び悪心・嘔吐4.0% (12/298例)、圧迫感及び熱感3.4% (10/298例)、胸部圧迫感/胸痛3.0% (9/298例)、筋骨格痛及び重感2.7% (8/298例)、回転性眩暈2.3% (7/298例)、傾眠及び口内乾燥2.0% (6/298例)であった。

7) Pfaffenrath V, et al. : Headache. 1998 ; 38 : 184-190.

9) 社内資料 : S2CM09 試験 (2001年6月20日承認、申請資料概要ト. 1. 3)

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は1回50mgを経口投与、1日200mg以内である。

海外の第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較検証試験<sup>8),10)</sup>においては、異なる3回の発作に対して本剤50mgを単回投与した時の1回目の発作時の服薬4時間後の有効率は62.5% (178/285例)であり、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。



1回目の投与時の副作用発現頻度は、本剤群で14.8% (49/332例)であった。主な副作用は、浮動性めまい3.3% (11/332例)、悪心・嘔吐2.4% (8/332例)、倦怠感・疲労1.8% (6/332例)、感覚減退及び錯感覚1.5% (5/332例)であった。

8) Savani N, et al. : Int J Clin Pract Suppl. 1999 ; 105 : 7-15.

10) 社内資料 : S2CM07 試験 (2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ト. 1. 4)

#### <製造販売後に実施された臨床試験>

国内で実施された 10 歳以上 17 歳以下の片頭痛患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験(プラセボ群 70 例、本剤 25mg 群 33 例、本剤 50mg 群 41 例)において、本剤投与 2 時間後の頭痛改善の割合は、本剤 25mg 及び 50mg 併合群 (31.1%、23/74 例)、プラセボ群 (38.6%、27/70 例) であり、統計学的に有意な差は認められなかった ( $p=0.345$ 、 $\chi^2$  検定 (有意水準両側 5%))<sup>11)</sup>。

副作用発現率は、25mg 群で 12% (4/33 例)、50mg 群で 12% (5/41 例) であった。主な副作用は、25mg 群で傾眠 6% (2/33 例)、50mg 群で胸部不快感 7% (3/41 例) であった。

11) Fujita M, et al. : Cephalalgia. 2014 ; 34 : 365-375.

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は成人に 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内である。

### (3) 臨床薬理試験

#### 安全性

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 の単回投与試験及び健康成人男性 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<sup>12)</sup>。

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及び正常域内の 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 までの単回及び 5 日間反復経口投与の安全性に特に問題はないことが確認された。

#### 脳循環に対する作用

##### <外国人における成績>

片頭痛発作時の成人患者に 3mg 又は 6mg を皮下投与すると、臨床症状の改善と相関して、内頸動脈と中大脳動脈の血流速度が用量依存的に増加することが報告されている<sup>13)</sup>。

12) 海老原昭夫ほか：臨床医薬. 1993 ; 9 : 757-765.

13) Caekebeke JFV, et al. : Neurology. 1992 ; 42 : 1522-1526.

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内であり、イミグラン注射剤の日本における承認用量 (皮下投与) は 1 回 3mg、1 日 6mg を超えないこと、である。

### (4) 探索的試験

片頭痛患者を対象に、スマトリプタン錠 50mg、100mg 及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<sup>6)</sup>。

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。(Cochran-Armitage (傾向性) 検定 (有意水準両側 5%)) 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  $p=0.0058$ 、 $p=0.0309$ 、 $\chi^2$  検定 (有意水準両側 5%))。片頭痛の随伴症状については、悪心はいずれの投与群も経時的に消失したが投与群間に差は認められなかった。嘔吐は治験薬服薬時に随伴している症例がいずれの投与群においても少なく群間の検討が行えなかった。光過敏は 50mg 群及び 100mg 群はプラセボ群に比し経時的に高い消失を示した。音過敏は 50mg 群では 3 時間後まではプラセボ群と類似した消失プロフィールを示したが、4 時間後にプラセボ群に比し有意に高い消失率を示し ( $p=0.0137$ 、 $\chi^2$  検定 (有意水準

両側 5%)、100mg 群では 2 時間後よりプラセボ群に比し有意に高い消失率を示した (2 時間後 :  $p=0.0213$ 、3 時間後 :  $p=0.0074$ 、4 時間後 :  $p=0.0137$ 、 $\chi^2$  検定 (有意水準両側 5%) )。服薬 4 時間後における臨床的支障度の正常化率はプラセボ群に比し 50mg 群及び 100mg 群では有意に高かった (各々  $p=0.0171$ 、 $p=0.0139$ 、 $\chi^2$  検定 (有意水準両側 5%) )。

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  $p=0.1385$ 、 $p=0.3367$ 、 $\chi^2$  検定 (有意水準両側 5%) )。

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な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及び副作用発現率はともに、50mg 群と 100mg 群で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。

6) 坂井文彦ほか：臨床医薬。2001；17：1163-1187。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内である。

## (5) 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 及び 100mg) 単回投与時における有効性及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<sup>7)</sup>。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  $p<0.001$ 、Mantel-Haenszel  $\chi^2$  検定 (有意水準 5%))。また、50mg 群及び 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  $p=0.002$ 、 $p=0.003$ 、Mantel-Haenszel  $\chi^2$  検定 (有意水準 5%))。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 群及び 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。

7) Pfaffenrath V, et al. : Headache. 1998 ; 38 : 184-190.

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内である。

### 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及び安全性を検証することを目的として行われた<sup>8)</sup>。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 回目及び 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 ( $p < 0.001$ 、 $\chi^2$  検定 (有意水準両側 5%))。2 回目及び 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  $p < 0.001$ 、 $p = 0.005$ 、 $\chi^2$  検定 (有意水準両側 5%))。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ある治療薬であることが検証された。

8) Savani N, et al. : Int J Clin Pract Suppl. 1999 ; 105 : 7-15.

### 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 ヶ月にわたる長期投与試験が 2 試験実施された<sup>14)</sup>。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、有害事象の発現率及びその内容も短期試験と変わりなかった。

14) Tansey MJB, et al. : Eur Neurol. 1993 ; 33 : 310-315.

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内である。

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

使用成績調査における安全性及び有効性は以下のとおりである。

収集された 3,497 例のうち、安全性解析対象症例 2,869 例の副作用発現率は、12.6% (360/2,869 例) であった。また、有効性解析対象症例 2,790 例のうち、調査担当医師が患者状態を総合的に評価し、「有効」と判断された割合 (以下、「有効率」という) は 86.2% (2,406/2,790 例) であった<sup>15)</sup>。

15) 竹島多賀夫ほか：診断と治療。2006 ; 94 : 2149-2168.

#### 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、リガンドバイン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> 及び 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、末梢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。頭痛発作時には過度に拡張した頭蓋内外の血管を収縮させることにより片頭痛を改善すると考えられる<sup>13)・16)~20)</sup>。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 など起炎性ペプチドの放出を抑制して血管周囲の炎症を軽減し、片頭痛の緩解に寄与している可能性も示されている<sup>21)</sup>。

#### (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、リガンドバインディングアッセイで、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。

また、ヒトの 5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>1B</sub> 受容体に対する親和性についても検討した。

その結果、スマトリプタンコハク酸塩は、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub> 受容体に対して選択的に高い親和性を示し、5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対しても 5-HT<sub>1D</sub> 受容体の約 1/5 の親和性を示した。しかし、5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3</sub> や他の受容体にはほとんど親和性を示さなかった。また、ジヒドロエルゴタミンは、5-HT<sub>1D</sub> 受容体に対して、スマトリプタンコハク酸塩と同程度の親和性を示したが、他の 5-HT 受容体やアドレナリン受容体、ドパミン受容体等に対しても親和性を示し、特異性は認められなかった<sup>22)</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) を濃度依存的に収縮させ、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、5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3</sub> 受容体や他の受容体の拮抗薬によってはほとんど影響されなかった。また、ウサギ摘出大動脈標本 (5-HT<sub>2</sub> 受容体) 及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>23)</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

受容体はラット及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 (1Dα) 注)	7.9±0.1	8.1±0.04
1B (1Dβ) 注)	7.9±0.1	8.6±0.1

mean±S.E. n≥3

注) 5-HT<sub>1Dα</sub> 及び 5-HT<sub>1Dβ</sub> 受容体はそれぞれ 5-HT<sub>1D</sub>、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、ヒト及びイヌの摘出脳底動脈標本<sup>16), 17)</sup>、ヒトの摘出中硬膜動脈、側頭動脈、大脳動脈標本<sup>18)</sup>、摘出硬膜中の動脈<sup>19)</sup> に対して濃度依存的 (1pM~100μM) な収縮作用を示した。イヌ脳底動脈の収縮作用は、5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体の選択的拮抗薬である GR55562 やこれより選択性の劣る 5-HT<sub>1</sub> 受容体拮抗薬メチオテピン<sup>16)</sup> で抑制されたが、5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗薬ケタンセリン<sup>16)</sup> 及び 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などの末梢血管に対してほとんど作用を示さなかった<sup>24)</sup> が、ヒト摘出冠動脈において、トロンボキサン A<sub>2</sub> 類似薬である U-46619 の 0.1μM で得られる収縮反応に対し、最大約 10%程の弱い収縮作用を示した<sup>25)</sup>。

3) 麻酔動物における各種血管床に対する作用<sup>20)</sup>

スマトリプタンコハク酸塩は、静脈内投与において麻酔したイヌに十二指腸内投与（0.01～10mg/kg）すると、血圧、心拍数にはほとんど影響をおよぼさず、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（0.1～1000 $\mu$ g/kg）では大動脈、冠動脈、腎動脈、上腸間膜動脈等に対しては、ほとんど作用を示さないか、示してもわずかであった。この頸動脈血管抵抗上昇は、5-HT<sub>1</sub> 受容体拮抗薬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。

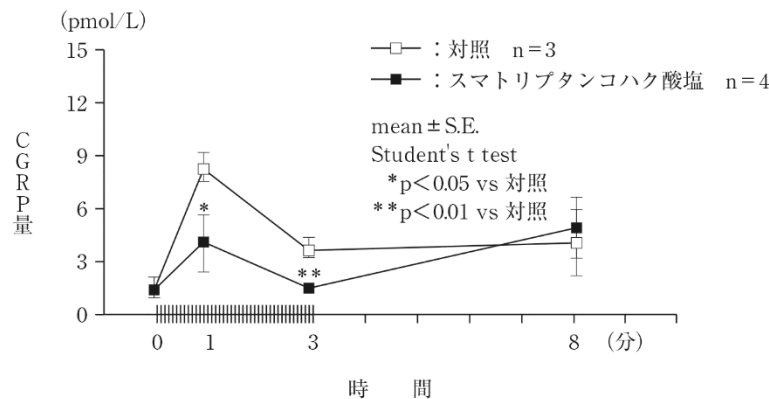
4) 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対する作用

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

a) 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>26)</sup>

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 $\mu$ g/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

## b) 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) 及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<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>21)</sup>。

注) 日本における承認用量 (皮下投与) は 1 回 3mg、1 日 6mg を超えないこと、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、皮下及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<sup>20)</sup>。

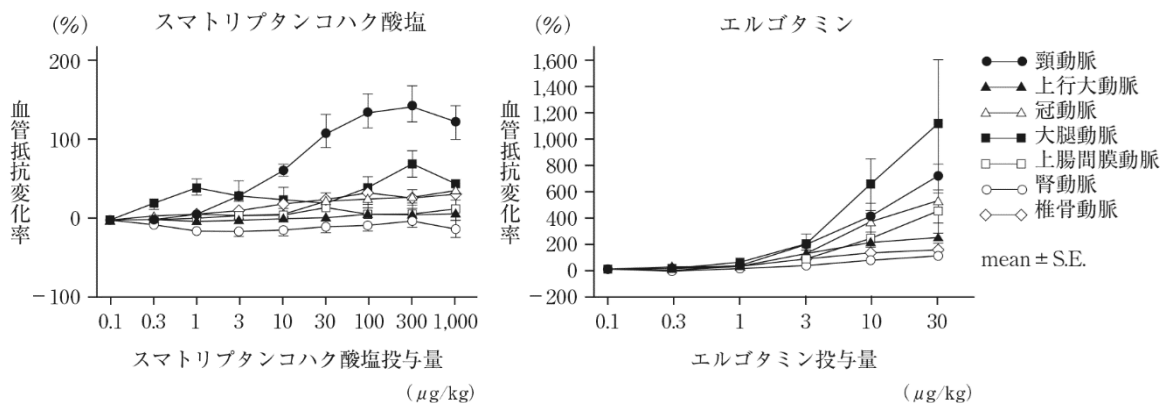


## VI. 薬効薬理に関する項目

### 7) 麦角アルカイドとの試験成績

#### a) 頸動脈及びその他各種血管床に対する作用（静脈内投与）

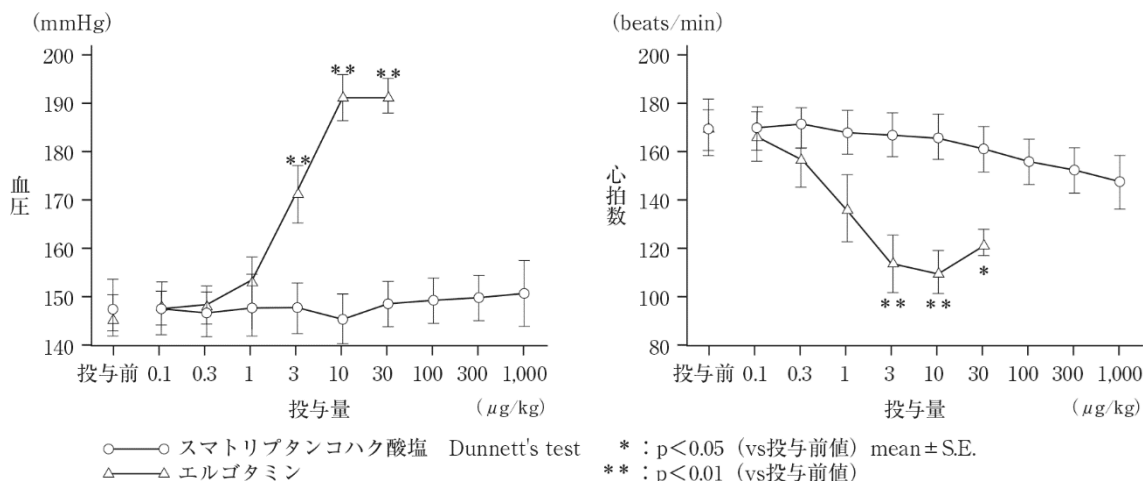
麻酔したイヌの動脈に装着した電磁血流プローブにより血流量を測定し、血流量と血圧から血管抵抗を算出した。スマトリプタンコハク酸塩（0.1～1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）及びエルゴタミン（0.1～30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）を累積的に静脈内投与し、各種動脈の血管抵抗に対する作用を検討した。その結果、スマトリプタンコハク酸塩及びエルゴタミンは、頸動脈血管抵抗を用量依存的に増加させた。また、エルゴタミンは上行大動脈、冠動脈、上腸間膜動脈、腎動脈の血管抵抗を用量依存的に増加させたが、スマトリプタンコハク酸塩は、それらの血管抵抗に対してほとんど作用を示さないか、示してもわずかなものであった<sup>20)</sup>。



各種血管床に対する作用

#### b) 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、血圧及び心拍数を測定した。スマトリプタンコハク酸塩（0.1～1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）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>20)</sup>。



血圧及び心拍数に対する作用

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## 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

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

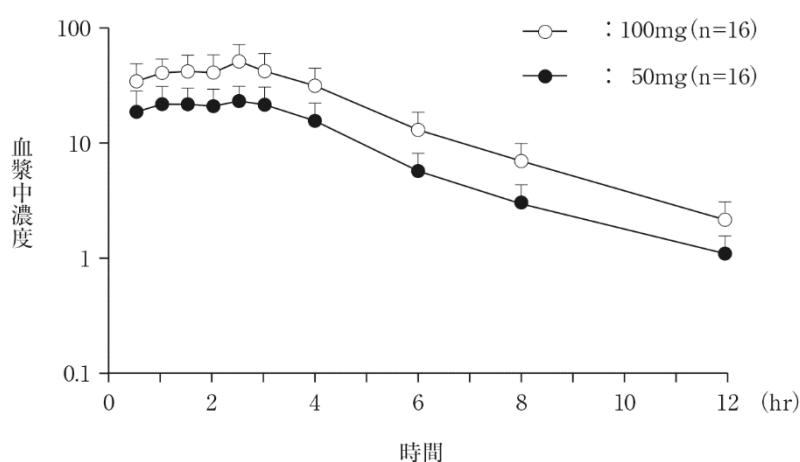
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 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 及び 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通りである。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 (Cmax) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-∞</sub>) は投与量の増加と共に上昇した。また、Cmax 及び AUC<sub>0-∞</sub> には個体間差が認められた<sup>27)</sup>。

なお、外国人健康成人男性に 50mg 及び 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通りであった<sup>27)</sup>。

健康成人における単回投与時の血漿中スマトリプタン濃度 (平均値+標準偏差)  
(ng/mL)



薬物動態パラメータ (単回投与)

対象	投与量	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (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

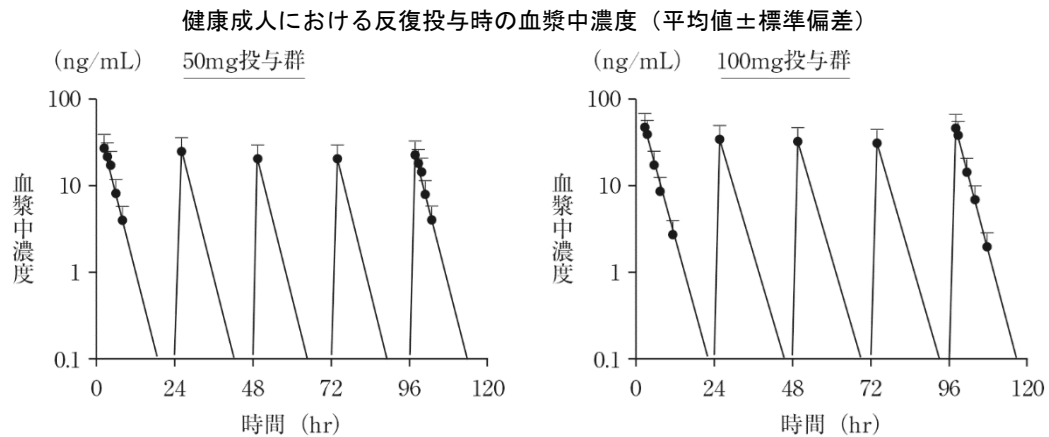
(平均値±標準偏差)

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内である。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) 反復投与<sup>12)</sup>

日本人健康成人男性 6 例に、スマトリプタン錠 50mg 及び 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通りである。50mg 投与群及び 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。



薬物動態パラメータ（反復投与）

投与量	投与日	被験者数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)
50mg 1日1回 5日間	第1日目	6名	29.3±6.7	1.53±0.96	1.90±0.43	121.5±14.3
	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 5日間	第1日目	6名	45.1±14.6	2.12±0.36	1.90±0.57	259.4±31.8
	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）

注）本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内である。

### 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 例及び健康成人男女 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 Cmax 及び AUC<sub>0-∞</sub> は約 1.8 倍に上昇した。Tmax 及び t<sub>1/2</sub> に関しては大きな差は認められなかった<sup>28)</sup>。

### (4) 中毒域

該当資料なし

### (5) 食事・併用薬の影響

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 を空腹時及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 Tmax は 30 分程度遅延したが、Cmax、t<sub>1/2</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は同様の値を示した<sup>29)</sup>。

注）本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内である。

**併用薬による影響**

＜外国人における成績＞

モノアミンオキシダーゼ A 阻害薬（モクロベミド）を予め単回経口投与することにより、本剤経口投与時の AUC は約 4.4 倍に増加し、消失半減期は約 1.4 倍に延長した<sup>30)</sup>。

$\beta$  遮断薬（プロプラノロール）、Ca 拮抗薬（フルナリジン）あるいはアルコールとの併用投与において、本剤の薬物動態に変化は認められなかった<sup>31) ~33)</sup>。

**(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因**

該当資料なし

**2. 薬物速度論的パラメータ****(1) 解析方法**

該当資料なし

**(2) 吸収速度定数**

該当資料なし

**(3) バイオアベイラビリティ<sup>34)</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、約 14%であった。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内である。

**(4) 消失速度定数**

該当資料なし

**(5) 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 (CLr) であった。

**(6) 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。

**(7) 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<sup>35)</sup>。

**3. 吸収**

＜参考＞吸収部位（ラット）<sup>36)</sup>

[<sup>14</sup>C]スマトリプタンコハク酸塩を雄性ラットの胃、小腸上部、中部及び下部の各グ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、 $[^{14}\text{C}]$  スマトリプタンコハク酸塩を  $2\text{mg/kg}$  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  $2\text{mg/kg}$  で経口投与したとき、胆汁排泄試験における胆汁及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、高い胆汁中排泄及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及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>37)</sup>。

<参考>組織内分布試験（ラット）<sup>36)</sup>

ラットに  $[^{14}\text{C}]$  スマトリプタンコハク酸塩  $2\text{mg/kg}$  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) 血液－胎盤関門通過性

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>38)</sup>。

<参考>胎盤・胎児への移行性（ラット）<sup>36)</sup>

妊娠 12 日目及び 18 日目のラットに  $[^{14}\text{C}]$  スマトリプタンコハク酸塩を  $2\text{mg/kg}$  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、胎盤及び胎児全身は母体血漿の 65%及び 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、胎盤及び胎児全身は母体血漿の 76%及び 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 日目及び 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) 乳汁への移行性<sup>39)</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  $6\text{mg}$  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。これを、体重換算すると乳児への移行量は、母親の投与量の 3.5%であった。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回  $50\text{mg}$  を経口投与、1 日  $200\text{mg}$  以内であり、イミグラン注射剤の日本における承認用量（皮下投与）は 1 回  $3\text{mg}$ 、1 日  $6\text{mg}$  を超えないこと、である。

### (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

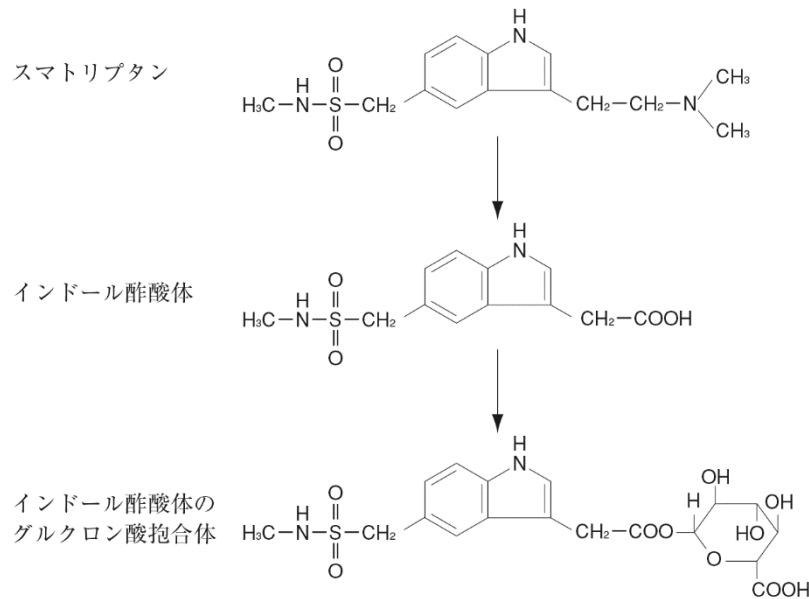
<参考>その他の組織への移行性（ラット）<sup>36)</sup>

ラットに  $[^{14}\text{C}]$  スマトリプタンコハク酸塩を  $2\text{mg/kg}$  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) 代謝部位及び代謝経路

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、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  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及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。



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。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内である。

## (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 (MAO-A) により代謝されると考えられる<sup>30), 40), 41)</sup>。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

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及び比率

*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>42)</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) 排泄部位及び経路

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  $^{14}\text{C}$ -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% が尿及び糞中に回収された。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内である。

### (2) 排泄率

健康成人男性 16 例にスマトリプタン錠 50mg 及び 100mg を単回経口投与した時のスマトリプタン未変化体及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、それぞれ投与量の約 2% 及び約 40% であった<sup>27)</sup>。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内である。

### (3) 排泄速度

「(2) 排泄率」の項参照

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 2.1 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。

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 2.2 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<sup>43)~45)</sup>。

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 2.3 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。

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 2.4 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。

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 2.5 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。



**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

**2.6 重篤な肝機能障害を有する患者 [9.3.1 参照]**

**（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。

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

**2.7 エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、あるいは他の 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬を投与中の患者 [10.1 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）

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

**2.8 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 [10.1、16.7.1 参照]**

**（解説）**

本剤は主にモノアミンオキシダーゼ A（MAO-A）により代謝される<sup>30)</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本剤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>30)</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>46)</sup>。（「7. 相互作用 (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

**3. 効能又は効果に関連する注意とその理由**

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

**4. 用法及び用量に関連する注意とその理由**

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

8.1 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。  
[9.1.1、11.1.2 参照]

#### （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>47)</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。

### 8. 重要な基本的注意

8.2 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<sup>48)</sup>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<sup>49)、50)</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。

### 8. 重要な基本的注意

8.3 本剤を含むトリプタン系薬剤により、頭痛が悪化することがあるので、頭痛の改善を認めない場合には、「薬剤の使用過多による頭痛」<sup>4)</sup>の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。  
[11.1.4 参照]

#### （解説）

トリプタン系薬剤（スマトリプタンコハク酸塩、スマトリプタン、ナラトリプタン塩酸塩、エレクトリプタン臭化水素酸塩、ゾルミトリプタン及びリザトリプタン安息香酸塩に係る薬剤）の使用過多による頭痛について、厚生労働省にて検討された結果、添付文書の使用上の注意において当該事象に関する注意喚起を行うべきであるとの結論が示された。この結果を踏まえ、重要な基本的注意における注意喚起と重大な副作用の項への追記を実施した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 虚血性心疾患の可能性のある患者

例えば、以下のような患者では不整脈、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おそれがある。[8.1、11.1.2 参照]

- ・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

（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>51)</sup>。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 てんかん様発作の既往又は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。[10.2、11.1.3 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>52)、53)</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）。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.3 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。[11.1.1 参照]

（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（ $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ ）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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.4 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、一過性の血圧上昇及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>42)</sup>。

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**9.1.5 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。（「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.3 参照）

**(2) 腎機能障害患者**

**9.2 腎機能障害患者**

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。  
[16.5 参照]

（解説）

本剤の排泄経路を考慮して設定した。

**(3) 肝機能障害患者**

**9.3 肝機能障害患者**

**9.3.1 重篤な肝機能障害患者**

投与しないこと。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。[2.6 参照]

**9.3.2 肝機能障害患者（重篤な肝機能障害患者を除く）**

中等度の肝機能障害患者に本剤を投与したとき、健康成人と比較して血中濃度が上昇した。[16.6.1 参照]

（解説）

「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.6（解説）参照

**(4) 生殖能を有する者**

設定されていない

**(5) 妊婦**

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

**(6) 授乳婦**

**9.6 授乳婦**

本剤投与後 12 時間は授乳しないことが望ましい。皮下投与後にヒト母乳中へ移行することが認められている<sup>39)</sup>（外国人データ）。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### （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<sup>39)</sup>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。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

10 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[17.3.1 参照]

### （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少ないため、本注意を設定した。

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項 <製造販売後に実施された臨床試験> 参照

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

高い血中濃度が持続するおそれがある。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。

### （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<sup>42)</sup>。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。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は、主として MAO-A で代謝される。[16.4、16.7.1 参照]

### (1) 併用禁忌とその理由

#### 10.1 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 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（パルタン M） [2.7 参照]	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 本剤投与後にエルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ 24 時間以上の間隔をあけて投与すること。	5-HT <sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬との薬理的相加作用により、相互に作用（血管収縮作用）を増強させる。

（解説）

「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.7（解説）参照

10.1 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） [2.7 参照]	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」の項 2.7（解説）参照

10.1 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 [2.8、16.4、16.7.1 参照]	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 るので、MAO阻害剤を投与中あ るいは投与中止 2 週間以内の患 者には本剤を投与しないこと。	MAO阻害剤により本剤の代謝 が阻害され、本剤の作用が増強 される可能性が考えられる。

（解説）

「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.8（解説）参照

## (2) 併用注意とその理由

10.2 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 セルトラリン塩酸塩 セロトニン・ノルアドレナリン 再取り込み阻害薬 ミルナシプラン塩酸塩 デュロキセチン塩酸塩	セロトニン症候群（不安、焦燥、 興奮、頻脈、発熱、反射亢進、 協調運動障害、下痢等）があら われることがある。	セロトニンの再取り込みを阻害 し、セロトニン濃度を上昇させ る。よって本剤との併用により、 セロトニン作用が増強する可能 性が考えられる。

（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、不安、焦燥、興奮、頻脈、発熱、反射亢進、協調運動障害、下痢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<sup>54)</sup>。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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>55)</sup>。

### 10.2 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 [9.1.2、11.1.3 参照]	てんかん様発作がおこることがある。	痙攣の閾値を低下させる可能性がある。

#### （解説）

「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者」の項 9.1.2 参照

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

[9.1.3 参照]

##### 11.1.2 虚血性心疾患様症状（1%未満）

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があらわれることがある。本剤投与後に、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、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。[8.1、9.1.1 参照]

##### 11.1.3 てんかん様発作（頻度不明）

[9.1.2、10.2 参照]

##### 11.1.4 薬剤の使用過多による頭痛（頻度不明）

[8.3 参照]

#### （解説）

11.1.1 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。

11.1.2 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。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。

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<sup>51)、56)~58)</sup>、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>44)、47)</sup>。

11.1.3 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。

11.1.4 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.3（解説）参照

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症	蕁麻疹、発疹等の皮膚症状		
呼吸器			呼吸困難
循環器	動悸		徐脈、低血圧、一過性の血圧上昇、頻脈、レイノー現象
消化器	悪心、嘔吐		虚血性大腸炎
眼			複視、眼振、視野狭窄、一過性の視力低下、暗点、ちらつき
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）		ジストニア、振戦
肝臓		肝機能障害	
その他	痛み（胸痛、咽喉頭痛、頭痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、頸部痛等） <sup>注)</sup> 、倦怠感、脱力感	熱感 <sup>注)</sup> 、潮紅	圧迫感 <sup>注)</sup> 、ひっ迫感 <sup>注)</sup> 、重感 <sup>注)</sup> 、冷感 <sup>注)</sup>

注) 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、身体各部でおこる可能性がある。

◆項目別副作用発現頻度及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	493	529
調査症例数	152	2878	3030
副作用等の発現症例数	48	364	412
副作用等の発現件数	80	596	676
副作用等の発現症例率 (%)	31.58%	12.65%	13.60%

副作用等の種類	発現件数 (%)		
	承認時迄	使用成績調査	合 計
心臓障害	7 (4.61%)	40 (1.39%)	47 (1.55%)
動悸	7 (4.61%)	40 (1.39%)	47 (1.55%)
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%)
視力障害	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%)	107 (3.72%)	125 (4.13%)
腹部不快感	2 (1.32%)	4 (0.14%)	6 (0.20%)

副作用等の種類	発現件数 (%)		
	承認時迄	使用成績調査	合 計
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%)	2 (0.07%)	3 (0.10%)
悪心	7 (4.61%)	92 (3.20%)	99 (3.27%)
唾液腺痛	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
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%)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (11.84%)	127 (4.41%)	145 (4.79%)
無力症	2 (1.32%)	16 (0.56%)	18 (0.59%)
胸部不快感	1 (0.66%)	25 (0.87%)	26 (0.86%)
胸痛	2 (1.32%)	9 (0.31%)	11 (0.36%)
悪寒	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)
顔面浮腫	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
顔面痛	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)

(MedDRA/J Version 14.0 にて集計)

1) : 2001年6月20日（発売日）より使用成績調査を開始した。



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	発現件数 (%)		
	承認時迄	使用成績調査	合計
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%)	56 (1.95%)	62 (2.05%)
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 (0.69%)
口渇	1 (0.66%)	5 (0.17%)	6 (0.20%)
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	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
脈拍異常	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)
白血球数減少	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
尿中ロビンリン増加	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.32%)	47 (1.63%)	49 (1.62%)
関節痛	0	10 (0.35%)	10 (0.33%)
背部痛	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)
筋骨格痛	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
筋肉痛	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%)
顎関節症候群	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)
筋緊張	0	14 (0.49%)	14 (0.46%)
筋骨格不快感	1 (0.66%)	0	1 (0.03%)
神経系障害	12 (7.89%)	148 (5.14%)	160 (5.28%)
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%)

副作用等の種類	発現件数 (%)		
	承認時迄	使用成績調査	合計
頭痛	1 (0.66%)	17 (0.59%)	18 (0.59%)
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%)	76 (2.64%)	81 (2.67%)
振戦	0	2 (0.07%)	2 (0.07%)
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%)	14 (0.49%)	18 (0.59%)
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%)
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%)
鼻部不快感	2 (1.32%)	0	2 (0.07%)
口腔咽頭痛	1 (0.66%)	5 (0.17%)	6 (0.20%)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.97%)	15 (0.52%)	18 (0.59%)
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%)

(MedDRA/J Version 14.0 にて集計)

1) : 2001年6月20日(発売日)より使用成績調査を開始した。

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

イミグラン錠 50 :

使用成績調査で、性別、年齢、平均一回投与量、合併症の有無及び併用薬剤の有無で有意差が認められたが、各層間で副作用の種類及び重症度に特異な傾向は認められなかった。また、年齢、平均一回投与量については、各層の症例数に偏りが見られた<sup>15)</sup>。

患者背景別副作用発現状況一覧表

検討要因		安全性解析 対象症例数	発現症例数	発現率 (%)	$\chi^2$ 検定
性別	男	659	60	9.1	P=0.0024
	女	2,210	300	13.6	
年齢	11歳以上 15歳未満	37	1	2.7	P=0.0007
	15歳以上 65歳未満	2,582	344	13.3	
	65歳以上 92歳以下	250	15	6.0	
合併症の有無	無	2,232	258	11.6	P=0.0033
	有	634	101	15.9	
	不明	3	1	33.3	
併用薬剤の有無	無	1,523	168	11.0	P=0.0091
	有	1,346	192	14.3	
平均1回投与量	～<50mg	2	2	100.0	P=0.0000
	50mg	2,778	338	12.2	
	50mg<～<100mg	31	11	35.5	
	100mg	55	9	16.4	
	100mg<～	0	0	—	
	不明	3	0	0.0	

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 処置

本剤の消失半減期は約 2 時間であり、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。[16.1.1 参照]

#### (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、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。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内である。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

#### （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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

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>59)</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、100μM	10、100μM 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>	1~100μM	10μM 以上で収縮
摘出回腸		モルモット (5)	<i>in vitro</i>	1~100μM	1μM 以上で収縮傾向
摘出気管	ヒスタミン収縮	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	1~100μM	100μM 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・循環器系及び自律神経系や平滑筋に対して作用を示さなかった。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>60), 61)</sup>

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)	
単回投与毒性	ラット	経口	2100	概略の致死量	>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)	
反復投与毒性	ラット	経口 28 週間	5、50、500	無毒性量	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) ラット受胎能及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）及び解剖前日（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）及び妊娠 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、親動物の一般状態及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的及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

##### a) ラットにおける試験<sup>62)</sup>

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、母動物の一般状態及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・記憶及びその生殖能、さらに F2 胎児の生存性及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的及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。

**b) 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、体重増加量及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及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) 周産期及び授乳期経口投与試験<sup>63)</sup>**

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及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、眼科学的検査及びその生殖能、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**

モルモット及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. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：イミグラン錠 50 劇薬、処方箋医薬品  
注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：スマトリプタンコハク酸塩 劇薬、処方箋医薬品

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年（包装に使用期限を表示）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

##### 8. 重要な基本的注意

8.2 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）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.2（解説）参照

##### 14. 適用上の注意

###### 14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

（解説）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の項（解説）参照

イミグラン錠 50 は乳幼児誤飲防止包装\*を採用している。

PTP シート：プッシュスルータイプ

プッシュスルータイプ（PTP シート）の取り出し方（患者への指導）

- ・通常より強い力を加えて薬剤を押し出します。

\*乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

- (3) 調剤時の留意点について  
該当しない

5. 承認条件等  
該当しない

6. 包装  
イミグラン錠 50 : 12 錠 [6 錠 (PTP) ×2]

7. 容器の材質  
PTP : ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬  
同一成分薬 : イミグラン点鼻液 20、イミグランキット皮下注 3mg  
同 効 薬 : ギルミトリプタン、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

9. 国際誕生年月日  
1991 年 4 月 5 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号  
製造販売承認年月日 : 2001 年 6 月 20 日  
承認番号 : 21300AMZ00480

11. 薬価基準収載年月日  
2001 年 8 月 31 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容  
該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容  
イミグラン錠 50  
薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しない。  
[再審査結果通知年月日 : 平成 24 年 (2012 年) 12 月 19 日]



## X. 管理的事項に関する項目

### 14. 再審査期間

10年（2011年6月19日満了）

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

### 16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード	GS1コード （販売包装単位）
イミグラン錠50	114030901	2160003F1022	610451012	14987246711040

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Graham JR, et al. : Arch Neurol Psychiatry. 1938 ; 39 : 737-763.
- 2) Drummond PD, et al. : Ann Neurol. 1983 ; 13 : 32-37.
- 3) Moskowitz MA, et al. : Trends Pharmacol Sci. 1992 ; 13 : 307-311.
- 4) International Headache Society 2018 : Cephalalgia. 2018 ; 38 : 1-211.
- 5) Cavazos JE, et al. : Lancet. 1994 ; 343 : 1105-1106.
- 6) 坂井文彦ほか : 臨床医薬. 2001 ; 17 : 1163-1187.
- 7) Pfaffenrath V, et al. : Headache. 1998 ; 38 : 184-190.
- 8) Savani N, et al. : Int J Clin Pract Suppl. 1999 ; 105 : 7-15.
- 9) 社内資料 : S2CM09試験 (2001年6月20日承認、申請資料概要ト. 1. 3)
- 10) 社内資料 : S2CM07試験 (2001年6月20日承認、申請資料概要ト. 1. 4)
- 11) Fujita M, et al. : Cephalalgia. 2014 ; 34 : 365-375.
- 12) 海老原昭夫ほか : 臨床医薬. 1993 ; 9 : 757-765.
- 13) Caekebeke JFV, et al. : Neurology. 1992 ; 42 : 1522-1526.
- 14) Tansey MJB, et al. : Eur Neurol. 1993 ; 33 : 310-315.
- 15) 竹島多賀夫ほか : 診断と治療. 2006 ; 94 : 2149-2168.
- 16) Connor HE, et al. : Br J Pharmacol. 1989 ; 96 : 379-387.
- 17) Parsons AA, et al. : Br J Pharmacol. 1989 ; 96 : 434-440.
- 18) Jansen I, et al. : Cephalalgia. 1992 ; 12 : 202-205.
- 19) Humphrey PPA, et al. : Serotonin: Molecular Biology, Receptors and Functional Effects. Basel: Birkhauser Verlag, 1991 : 421-429.
- 20) 後藤好史ほか : 基礎と臨床. 1993 ; 27 : 3609-3630.
- 21) Goadsby PJ, et al. : Ann Neurol. 1993 ; 33 : 48-56.
- 22) McCarthy BG, et al. : Headache. 1989 ; 29 : 420-422.
- 23) 後藤好史ほか : 基礎と臨床. 1993 ; 27 : 3593-3607.
- 24) Humphrey PPA, et al. : Br J Pharmacol. 1988 ; 94 : 1123-1132.
- 25) Connor HE, et al. : Eur J Pharmacol. 1989 ; 161 : 91-94.
- 26) Buzzi MG, et al. : Neuropharmacology. 1991 ; 30 : 1193-1200.
- 27) 中川力ほか : 社内資料. 2000
- 28) LAB GmbH & Co. : 社内資料. 1992.
- 29) Fowler PA, et al. : 社内資料. 1990.
- 30) Williams P, et al. : Cephalalgia. 1997 ; 17 : 408.
- 31) Scott AK, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1991 ; 32 : 581-584.
- 32) Van Hecken AM, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1992 ; 34 : 82-84.
- 33) Kempsford RD, et al. : 社内資料. 1990.
- 34) Duquesnoy C, et al. : Eur J Pharm Sci. 1998 ; 6 : 99-104.
- 35) Barrow A, et al. : 社内資料. 1993.
- 36) 江角凱夫ほか : 基礎と臨床. 1993 ; 27 : 3063-3087.
- 37) Plosker GL, et al. : Drugs. 1994 ; 47 : 622-651.
- 38) Schenker S, et al. : Proc Soc Exp Biol Med. 1995 ; 210 : 213-220.
- 39) Wojnar-Horton RE, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1996 ; 41 : 217-221.
- 40) Williams PM, et al. : 社内資料. 1994.
- 41) Tarbit MH, et al. : Biochem Pharmacol. 1994 ; 47 : 1253-1257.
- 42) Fowler PA, et al. : Eur Neurol. 1991 ; 31 : 291-294.
- 43) Abrahamsen B, et al. : Ugeskr Laeger. 1992 ; 154 : 3602-3603.
- 44) Willett F, et al. : BMJ. 1992 ; 304 : 1415.

- 45) Castle WM, et al. : BMJ. 1992 ; 305 : 117-118.
- 46) Bodner RA, et al. : Neurology. 1995 ; 45 : 219-223.
- 47) Ottervanger JP, et al. : Lancet. 1993 ; 341 : 861-862.
- 48) Ottervanger JP, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1994 ; 47 : 305-309.
- 49) Brown EG, et al. : Eur Neurol. 1991 ; 31 : 339-344.
- 50) Blau JN : Cephalalgia. 1991 ; 11 : 229-231.
- 51) Jansen WB, et al. : Intensivmedizin und Notfallmedizin. 1994 ; 31 : 353.
- 52) Munera PA : J Child Adolesc Psychopharmacol. 2002 ; 12 : 275-276.
- 53) Curran S, et al. : Drug Safety. 1998 ; 18 : 125-133.
- 54) Mathew NT, et al. : Cephalalgia. 1996 ; 16 : 323-327.
- 55) 西嶋康一ほか : 臨床精神医学. 1997 ; 26 : 339-348.
- 56) Curtin T, et al. : BMJ. 1992 ; 305 : 713-714.
- 57) Laine K, et al. : Headache. 1999 ; 39 : 511-512.
- 58) O'Connor P, et al. : Neurology. 1995 ; 45 : 2274-2276.
- 59) 島田瞭ほか : 実中研・前臨床研究報. 1993 ; 19 : 107-148.
- 60) 内海啓介ほか : 薬理と治療. 1993 ; 21 : 2059-2064.
- 61) 小林和雄ほか : 薬理と治療. 1993 ; 21 : 2065-2070.
- 62) 萩田孝一ほか : 薬理と治療. 1993 ; 21 : 2071-2091.
- 63) Adams MJ, et al. : 薬理と治療. 1994 ; 22 : 3849-3861.

## 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) . , Cephalalgia. 2018 ; 38.

### [薬剤の使用過多による頭痛の診断基準]

International Headache Society : Cephalalgia. 2018 ; 38.

### [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

### 1. 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、現在までにその他の国や地域で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

**効能又は効果**

**片頭痛**

**用法及び用量**

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、次回片頭痛発現時から100mgを経口投与することができる。

ただし、1日の総投与量を200mg以内とする。

国名	販売名	許可年月	含量	効能効果	用法・用量
英国	Imigran	1992年4月	50mg、 <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。
米国	IMITREX	1995年6月	<u>25mg</u> 、50mg、 <u>100mg</u>	片頭痛	<u>25</u> 、 <u>50</u> 、100mgの単回投与が推奨され、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。高用量の投与は副作用のリスクを増加させる可能性がある。 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時間以上後とし、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。  
(2021年5月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、英国の SPC 及びオーストラリアの分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

本剤投与後 12 時間は授乳しないことが望ましい。皮下投与後にヒト母乳中へ移行することが認められている<sup>39)</sup> (外国人データ)。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年12月)	<p><b>Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u> Data from a prospective pregnancy exposure registry and epidemiological studies of pregnant women have not detected an increased frequency of birth defects or a consistent pattern of birth defects among women exposed to sumatriptan compared with the general population. In developmental toxicity studies in rats and rabbits, oral administration of sumatriptan to pregnant animals was associated with embryoletality, fetal abnormalities, and pup mortality. When administered by the intravenous route to pregnant rabbits, sumatriptan was embryoletal. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and of miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The reported rate of major birth defects among deliveries to women with migraine ranged from 2.2% to 2.9% and the reported rate of miscarriage was 17%, which were similar to rates reported in women without migraine.</p> <p><b>Lactation</b> <u>Risk Summary</u> Sumatriptan is excreted in human milk following subcutaneous administration. There is no information regarding sumatriptan concentrations in milk from lactating women following administration of IMITREX tablets. There are no data on the effects of sumatriptan on the breastfed infant or the effects of sumatriptan on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother’s clinical need for IMITREX tablets and any potential adverse effects on the breastfed infant from sumatriptan or from the underlying maternal condition.</p>
英国のSPC (2020年9月)	<p><u>Pregnancy</u> Post-marketing data from the use of sumatriptan during the first trimester in over 1,000 women are available. Although these data contain insufficient information to draw definitive conclusions, they do not point to an increased risk of congenital defects. Experience with the use of sumatriptan in the second and third trimester is limited. Evaluation of experimental animal studies does not indicate direct teratogenic effects or harmful effects on peri- and postnatal development. However, embryofoetal viability might be affected in the rabbit. Administration of sumatriptan should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the foetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It has been demonstrated that following subcutaneous administration, sumatriptan is excreted into breast milk. Infant exposure can be minimised by avoiding breast feeding for 12 hours after treatment, during which time any breast milk expressed should be discarded.</p>

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2021年4月現在)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

## (2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

### 9.7 小児等

10歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 [17.3.1 参照]

出典	記載内容
英国の SPC (2020年9月)	<i>Paediatric population</i> The efficacy and safety of Imigran in children aged less than 10 years have not been established. No clinical data are available in this age group. The efficacy and safety of Imigran in children 10 to 17 years of age have not been demonstrated in the clinical trials performed in this age group. Therefore the use of Imigran in children 10 to 17 years of age is not recommended.
米国の添付文書 (2020年12月)	<b>Pediatric Use</b> Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. IMITREX tablets are not recommended for use in patients younger than 18 years of age.

## XIII. 備考

### その他の関連資料

該当資料なし

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987246711040

(イミグラン錠50)

## グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1