

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 _{1B/1D} 受容体作動型片頭痛治療剤 スマトリプタンコハク酸塩注射液 |
| イミグランキット皮下注3mg |
| IMIGRAN Kit Subcutaneous Injection 3mg |

| | |
|-------------------------------|---|
| 剤形 | 注射液（皮下専用） |
| 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シリンジ中スマトリプタンコハク酸塩4.2mg含有 （スマトリプタンとして3.0mg） |
| 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：2007年10月17日 薬価基準収載年月日：2007年12月21日 発売年月日：2008年2月25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 https://gskpro.com |

本IFは2023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があり、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

| | | | |
|-----------------------------------|---|--------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | 11. 力価 | 9 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 9 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 2 | 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 10 |
| II. 名称に関する項目 | 3 | 14. その他 | 10 |
| 1. 販売名 | 3 | V. 治療に関する項目 | 11 |
| (1) 和名 | 3 | 1. 効能又は効果 | 11 |
| (2) 洋名 | 3 | 2. 用法及び用量 | 11 |
| (3) 名称の由来 | 3 | 3. 臨床成績 | 12 |
| 2. 一般名 | 3 | (1) 臨床データパッケージ | 12 |
| (1) 和名(命名法) | 3 | (2) 臨床効果 | 12 |
| (2) 洋名(命名法) | 3 | (3) 臨床薬理試験 | 14 |
| (3) ステム | 3 | (4) 探索的試験 | 14 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 | (5) 検証的試験 | 15 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 | (6) 治療的使用 | 16 |
| 5. 化学名(命名法) | 3 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 17 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 | 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 | 4 | 2. 薬理作用 | 17 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5 | (1) 作用部位・作用機序 | 17 |
| 1. 物理化学的性質 | 5 | (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 17 |
| (1) 外観・性状 | 5 | (3) 作用発現時間・持続時間 | 25 |
| (2) 溶解性 | 5 | VII. 薬物動態に関する項目 | 26 |
| (3) 吸湿性 | 5 | 1. 血中濃度の推移・測定法 | 26 |
| (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 | 5 | (1) 治療上有効な血中濃度 | 26 |
| (5) 酸塩基解離定数 | 5 | (2) 最高血中濃度到達時間 | 26 |
| (6) 分配係数 | 5 | (3) 臨床試験で確認された血中濃度 | 26 |
| (7) その他の主な示性値 | 5 | (4) 中毒域 | 28 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 6 | (5) 食事・併用薬の影響 | 28 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 6 | (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 | 28 |
| 4. 有効成分の定量法 | 6 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 28 |
| IV. 製剤に関する項目 | 7 | (1) 解析方法 | 28 |
| 1. 剤形 | 7 | (2) 吸収速度定数 | 28 |
| (1) 剤形の区別、外観及び性状 | 7 | (3) バイオアベイラビリティ | 28 |
| (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等 | 7 | (4) 消失速度定数 | 29 |
| (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 | 7 | (5) クリアランス | 29 |
| 2. 製剤の組成 | 7 | (6) 分布容積 | 29 |
| (1) 有効成分(活性成分)の含量 | 7 | (7) 血漿蛋白結合率 | 29 |
| (2) 添加物 | 7 | 3. 吸収 | 29 |
| (3) 電解質の濃度 | 7 | 4. 分布 | 29 |
| (4) 添付溶解液の組成及び容量 | 7 | (1) 血液-脳関門通過性 | 29 |
| (5) その他 | 7 | (2) 血液-胎盤関門通過性 | 29 |
| 3. 注射剤の調製法 | 8 | (3) 乳汁への移行性 | 30 |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 8 | (4) 髄液への移行性 | 30 |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性 | 8 | (5) その他の組織への移行性 | 30 |
| 6. 溶解後の安定性 | 8 | | |
| 7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 8 | | |
| 8. 生物学的試験法 | 9 | | |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 9 | | |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 9 | | |

| | | | |
|-----------------------------------|-----------|--|-----------|
| 5. 代謝 | 30 | X. 管理的事項に関する項目 | 50 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 30 | 1. 規制区分 | 50 |
| (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 | 31 | 2. 有効期間又は使用期限 | 50 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 31 | 3. 貯法・保存条件 | 50 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率 | 31 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 50 |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 31 | (1) 薬局での取扱い上の留意点について | 50 |
| 6. 排泄 | 31 | (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) | 50 |
| (1) 排泄部位及び経路 | 31 | (3) 調剤時の留意点について | 51 |
| (2) 排泄率 | 31 | 5. 承認条件等 | 51 |
| (3) 排泄速度 | 31 | 6. 包装 | 51 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 31 | 7. 容器の材質 | 51 |
| 8. 透析等による除去率 | 31 | 8. 同一成分・同効薬 | 51 |
| VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 | 32 | 9. 国際誕生年月日 | 51 |
| 1. 警告内容とその理由 | 32 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 51 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 32 | 11. 薬価基準収載年月日 | 51 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 33 | 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 | 52 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 33 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 | 52 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 33 | 14. 再審査期間 | 52 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 35 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 52 |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者 | 35 | 16. 各種コード | 52 |
| (2) 腎機能障害患者 | 36 | 17. 保険給付上の注意 | 52 |
| (3) 肝機能障害患者 | 37 | X I. 文献 | 53 |
| (4) 生殖能を有する者 | 37 | 1. 引用文献 | 53 |
| (5) 妊婦 | 37 | 2. その他の参考文献 | 54 |
| (6) 授乳婦 | 37 | X II. 参考資料 | 55 |
| (7) 小児等 | 37 | 1. 主な外国での発売状況 | 55 |
| (8) 高齢者 | 38 | 2. 海外における臨床支援情報 | 56 |
| 7. 相互作用 | 38 | (1) 妊婦に関する海外情報 | 56 |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 38 | (2) 小児等に関する記載 | 57 |
| (2) 併用注意とその理由 | 39 | X III. 備考 | 58 |
| 8. 副作用 | 39 | その他の関連資料 | 58 |
| (1) 重大な副作用と初期症状 | 40 | | |
| (2) その他の副作用 | 40 | | |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 43 | | |
| 10. 過量投与 | 44 | | |
| 11. 適用上の注意 | 44 | | |
| 12. その他の注意 | 45 | | |
| (1) 臨床使用に基づく情報 | 45 | | |
| (2) 非臨床試験に基づく情報 | 45 | | |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 46 | | |
| 1. 薬理試験 | 46 | | |
| (1) 薬効薬理試験 | 46 | | |
| (2) 副次的薬理試験 | 46 | | |
| (3) 安全性薬理試験 | 46 | | |
| (4) その他の薬理試験 | 46 | | |
| 2. 毒性試験 | 47 | | |
| (1) 単回投与毒性試験 | 47 | | |
| (2) 反復投与毒性試験 | 47 | | |
| (3) 生殖発生毒性試験 | 48 | | |
| (4) その他の特殊毒性 | 49 | | |

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は、英国グラクソ・ウエルカム社（現グラクソ・スミスクライン社）が開発した 5-HT^注_{1B/1D} 受容体に選択的な作動作用を有する片頭痛・群発頭痛治療薬である。5-HT₁ 受容体は、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E}、5-HT_{1F} 等に分類されており、これらのうち、5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 受容体は、ヒトやイヌの脳動脈に多く存在し、脳血管の血管収縮作用に関与すると考えられてきた。そこで、5-HT_{1B/1D} 受容体を選択的に刺激する薬剤は、片頭痛・群発頭痛など、頭蓋内外の血管拡張が大きく関与している血管性頭痛に有効な治療薬になり得ると考えられた。

英国グラクソ・ウエルカム社（現グラクソ・スミスクライン社）では、1972 年よりセロトニンの基本骨格であるインドール核を有する化合物を中心に、5-HT 受容体に対して刺激作用あるいは拮抗作用を有する化合物の合成、探索を行ってきた。そして、種々のインドール-5 メタンスルホンアミド誘導体を合成し、5-HT_{1B/1D} 受容体刺激作用、頸動脈収縮作用についてスクリーニングの結果、1982 年にスマトリプタンコハク酸塩が選択され、以後の開発に着手した。

また、近年、三叉神経から放出される CGRP（calcitonin gene-related peptide：カルシトニン遺伝子関連ペプチド）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、群発頭痛の原因の 1 つになっているという説が報告されている。スマトリプタンコハク酸塩は、三叉神経からの 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可能性も示されている。

したがって、スマトリプタンコハク酸塩は、脳血管収縮作用及び三叉神経からのニューロペプチド放出抑制作用を有し、片頭痛・群発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、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、現在、皮下注射液、錠剤、点鼻液、坐剤の 4 剤形のいずれかが世界 100 ヶ国以上で上市されている。また海外では、自己注射用キット製剤として皮下注射液が、英国では 1991 年 8 月に、米国では 1992 年 12 月に承認を取得しており、すでに 10 年以上の市販実績がある。本邦では、1989 年より臨床試験が開始され、アンプル製剤であるスマトリプタンコハク酸塩皮下注射液「イミグラン注 3」（以下、スマトリプタン（アンプル製剤））が片頭痛及び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た。また、錠剤及び点鼻液が片頭痛を適応症として、それぞれ 2001 年 6 月及び 2003 年 4 月に承認され、2007 年 10 月に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」が片頭痛・群発頭痛に対して承認された。なお、スマトリプタン（アンプル製剤）は 2023 年 3 月に生産終了により販売を終了している。

注) 5-HT：5-hydroxytryptamine（セロトニン）

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 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*)。
「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
 2. 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
 3. 発作発現後の片頭痛に対して有効である。
「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照
 4. 群発頭痛に対して有効性が示されている薬剤である。
「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照
 5. 注射剤（皮下専用）のため、効果の発現は速く、頭痛に伴う悪心・嘔吐により薬剤を内服できない患者でも投与可能である。
「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項参照
 6. イミグランキット皮下注 3mg は、シリンジ内に 1 回分の薬液が充填されており、専用ペン型注入器により自己注射を行うことができる。
「XIII. 備考 その他の関連資料」の項参照
 7. イミグランキット皮下注 3mg の承認時までの調査症例 66 例中、11 例 (16.7%) 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、倦怠感 3 例 (4.5%)、圧迫感 3 例 (4.5%)、脱力感 2 例 (3.0%)、悪心 2 例 (3.0%)、眠気 2 例 (3.0%) であった (イミグランキット皮下注 3mg 承認時)。
「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項参照
- 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

イミグランキット皮下注 3mg

(2) 洋名

IMIGRAN Kit Subcutaneous Injection 3mg

(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)

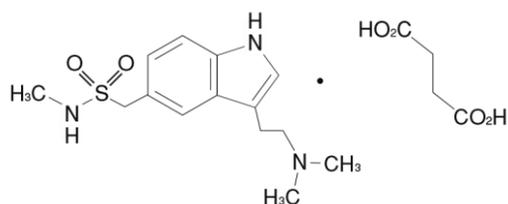
(2) 洋名 (命名法)

Sumatriptan Succinate (JAN) 、 sumatriptan (INN)

(3) ステム

セロトニン (5-HT₁) 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：C₁₄H₂₁N₃O₂S · C₄H₆O₄

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)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：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

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 ($\epsilon=4850$) 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 | 結果 |
|--------|-------|----------------------|-------|--------------|------------|-----------------------|
| 苛酷試験 | 温度 | 65℃、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 開放 | | 変化なし |
| | 光 | 25℃、 蛍光灯 1000 ルクス | 2 ヶ月 | シャーレ | pH 溶状 | 約 1%の含量低下が認められた他は変化なし |
| 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

| | | |
|---------|-----------------|----------------------|
| 一般名/販売名 | スマトリプタン（アンプル製剤） | イミグランキット皮下注 3mg |
| 区別 | 溶液 | 溶液 |
| 外観 | アンプル（容量 1mL） | プレフィルドシリンジ（容量 0.5mL） |
| 性状 | 無色～淡黄色澄明の注射液 | 無色～淡黄色澄明の液 |

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

| | |
|-------|-----------------|
| 販売名 | イミグランキット皮下注 3mg |
| pH | 4.2～5.3 |
| 浸透圧比* | 約 1 |

*生理食塩液に対する比

スマトリプタン（アンプル製剤）は、2023 年 3 月に販売を終了している。

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

スマトリプタン（アンプル製剤）：1 アンプル（1mL）中スマトリプタンコハク酸塩を 4.2mg（スマトリプタンとして 3.0mg）含有。

イミグランキット皮下注 3mg：1 シリンジ（0.5mL）中スマトリプタンコハク酸塩を 4.2mg（スマトリプタンとして 3.0mg）含有。

スマトリプタン（アンプル製剤）は、2023 年 3 月に販売を終了している。

(2) 添加物

塩化ナトリウム

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

3. 注射剤の調製法

該当資料なし

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

5. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験区分 | 保存条件 (温度、湿度、光) | 保存期間 又は条件 | 保存形態 | 測定項目 | 結果 | |
|------------|----------------------|--|---|--|--|--|
| 苛酷試験 | 温度 | 50℃、 暗所 | 3 ヶ月 | カート リッジ パック | 性状 確認試験 pH 浸透圧比 類縁物質 無菌試験 含量 | 測定開始時と比較して、含量が低下（規格内）し、類縁物質総量が増加（規格外）した。その他の測定項目に変化なし。 |
| | 光 | 25℃、 白色蛍光 ランプ + 近紫外蛍光 ランプ | 総照度：120 万 lx・hr 総近紫外放射エネルギー： 200W・h/m ² | カート リッジ パック | | すべての測定項目に変化なし。 |
| | | | 総照度：3 万 lx・hr 総近紫外放射エネルギー： 5W・h/m ² * | シリンジ | | 曝光により、測定開始時と比較して含量が低下（規格内）し、類縁物質総量が増加（規格外）した。 |
| | | | 総照度：12 万 lx・hr 総近紫外放射エネルギー： 20W・h/m ² * | シリンジ | | 曝光により、測定開始時と比較して含量が低下（規格外）し、類縁物質総量が増加（規格外）した。 |
| | | | 総照度：30 万 lx・hr 総近紫外放射エネルギー： 50W・h/m ² * | シリンジ | | 曝光により、測定開始時と比較して含量が低下（規格外）し、類縁物質総量が増加（規格外）した。 |
| 長期保存 試験 | 25℃、 60%RH、 暗所 | 36 ヶ月 | カート リッジ パック | 測定開始時と比較して、類縁物質総量が増加（規格内）した。その他の測定項目に変化なし。 | | |
| 加速試験 | 40℃、 75%RH、 暗所 | 6 ヶ月 | カート リッジ パック | 測定開始時と比較して、類縁物質総量が増加（規格内）した。その他の測定項目に変化なし。 | | |

*：浸透圧比は実施していない。

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

皮下注射のみに使用することから、混注することはない、該当しない。

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

紫外吸収スペクトル法（極大吸収波長：224～228nm、280～284nm；又は標準品との比較）

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. 力価

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 |
| スマトリブタン二量体 | 2-[(3-(2-(Dimethylamino)ethyl)-5-1H-indolyl)methyl]-3-(2-dimethylaminoethyl)-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 |
| GR81349X | 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-3-hydroxy-N-methyl-2-oxo-(1H,3H)-indole-5-methanesulfonamide | | 分解物 |
| GI135143X | 1,2,3a,8,8a-Hexahydro-1,1-dimethyl-3a-hydroxy-1H-pyrrolo[2,3-b]indolium-5-methanesulfonamide | | 分解物 |

IV. 製剤に関する項目

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

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

(1) 効能又は効果

- 片頭痛
- 群発頭痛

(2) 効能又は効果に関連する注意

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、群発頭痛診断基準¹⁾により「前兆のない片頭痛」、「前兆のある片頭痛」あるいは群発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。
- ・今までに片頭痛又は群発頭痛と診断が確定したことのない患者
 - ・片頭痛又は群発頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛又は群発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、片頭痛あるいは群発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、本剤が投与され重篤な転帰に至ったという報告²⁾がある。
- 5.2 これらの型の片頭痛では、本剤の血管収縮作用により病態を悪化させる可能性が考えられることから設定した。

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

片頭痛及び群発頭痛発作の頭痛発現時に、通常、成人にはスマトリプタンとして1回3mgを皮下投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回3mg、1日6mgを超えないこと。

〈片頭痛〉

1回の頭痛発作において、初回投与で頭痛が軽減した場合には、24時間以内に起こった次の発作に対して追加投与することができるが、2回の投与の間には少なくとも1時間の間隔をおくこと。

〈群発頭痛〉

1日2回の発作に投与することができるが、2回の投与の間には少なくとも1時間の間隔をおくこと。

(2) 用法及び用量に関連する注意

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。
- ・注射液投与後に経口剤あるいは点鼻液を追加投与する場合には1時間以上
 - ・経口剤投与後に注射液を追加投与する場合には2時間以上
 - ・点鼻液投与後に注射液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、群発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軽減しない場合は、片頭痛、群発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注意」の項（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、注射液投与後に経口剤あるいは点鼻液を追加投与する際には「少なくとも1時間以上」の間隔を、また経口剤もしくは点鼻液投与後に注射液を追加投与する場合には「少なくとも2時間以上」の間隔をあけて投与する必要がある。なお、スマトリプタン製剤を組み合わせ投与した場合の薬物動態は検討されていない。

(3) 投与ルートとその理由

皮下注射のみに使用し、静脈内投与はしないこと。静脈内投与により血管攣縮を起こす可能性がある。（「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 14.2.5（解説）参照）

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

本剤は片頭痛、群発頭痛を対象に試験を実施した。

片頭痛、群発頭痛の診断は、アンプル製剤の試験では、試験当時の国際頭痛学会による片頭痛、群発頭痛診断基準に、キット製剤の試験では、日本頭痛学会（新国際分類普及委員会）・厚生労働科学研究（慢性頭痛の診断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）による診断基準に従った。

1) スマトリプタン（アンプル製剤）での成績：

国内臨床試験

2種の二重盲検比較試験を含む臨床試験において、効果判定が行われ、かつ承認用量が投与された108例の臨床成績（頭痛改善度）の概要は以下のとおりである^{3)~10)}。

また、片頭痛及び群発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、スマトリプタン（アンプル製剤）の有用性が認められている。

スマトリプタン（アンプル製剤）は、2023年3月に販売を終了している。

| 対象疾患名 | オープン試験における有効率* | 二重盲検比較試験における有効率** |
|-------|-----------------|-------------------|
| 片頭痛 | 82.5% (33/40 例) | 78.9% (15/19 例) |
| 群発頭痛 | 85.3% (29/34 例) | 73.3% (11/15 例) |

() 内は症例数

* : 「中等度改善」以上

** : 「有効」

3) 田崎義昭ほか：臨床医薬. 1993 ; 9 : 1077-1093.

4) 田崎義昭ほか：臨床医薬. 1993 ; 9 : 1095-1106.

5) 檀健二郎ほか：臨床成人病. 1994 ; 24 : 123-130.

6) 田崎義昭ほか：臨床医薬. 1993 ; 9 : 1897-1909.

7) 檀健二郎ほか：臨床成人病. 1994 ; 24 : 251-257.

8) 田崎義昭ほか：臨床医薬. 1993 ; 9 : 1911-1923.

9) 坂井文彦ほか：臨床医薬. 2000 ; 16 : 283-300.

10) 坂井文彦ほか：臨床医薬. 2000 ; 16 : 301-323.

2) イミグランキット皮下注 3mg での成績 :

国内第Ⅲ相試験

片頭痛及び群発頭痛患者を対象に、本キット製剤を自己注射した時の成績は以下のとおりであった¹¹⁾。

頭痛改善度及び適正自己注射率

| 対象疾患名 | 有効率* | 適正自己注射率** |
|-------|-----------------|----------------|
| 片頭痛 | 93.9% (31/33 例) | 100% (33/33 例) |
| 群発頭痛 | 93.9% (31/33 例) | 100% (33/33 例) |

() 内は症例数

* : 「有効」と判定された症例の割合

** : 患者が指示どおり本キット製剤を使用できたと医師が判断した症例の割合

患者評価によるキット製剤の使用感

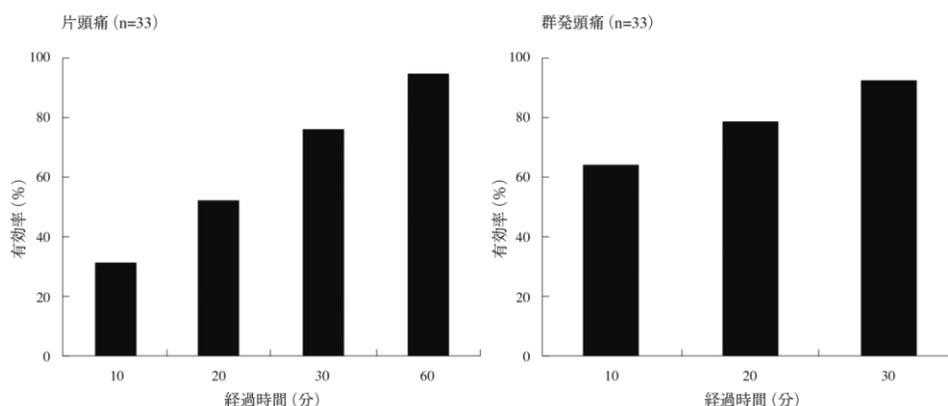
| 対象疾患名 | 「本キット製剤は使いやすかったですか？」 | | 「次回も本キット製剤を使いたいですか？」 | | 「あなたの頭痛の治療に本キット製剤は必要だと思いますか？」 | |
|-------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|-------------------------------|-------------------|
| | はい | いいえ | はい | いいえ | はい | いいえ |
| 片頭痛 | 97.0% (32/33 例) | 3.0% (1/33 例) | 93.9% (31/33 例) | 6.1% (2/33 例) | 93.9% (31/33 例) | 6.1% (2/33 例) |
| 群発頭痛 | 100.0% (33/33 例) | 0 | 93.9% (31/33 例) | 6.1% (2/33 例) | 87.9% (29/33 例) | 12.1% (4/33 例) |

頭痛改善度の経時的推移

| 対象疾患名 | 有効率* | | | |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 投与後 10 分 | 投与後 20 分 | 投与後 30 分 | 投与後 60 分 |
| 片頭痛 | 30.3% (10/33 例) | 51.5% (17/33 例) | 75.8% (25/33 例) | 93.9% (31/33 例) |
| 群発頭痛 | 63.6% (21/33 例) | 78.8% (26/33 例) | 93.9% (31/33 例) | |

* : 「有効」と判定された症例の割合

スマトリプタン（アンプル製剤）は、2023年3月に販売を終了している。



頭痛改善度の経時的推移

副作用発現頻度は、16.7% (11/66 例) であった。主な副作用は、倦怠感及び圧迫感 4.5% (3/66 例)、脱力感、悪心及び眠気 3.0% (2/66 例) であった。

11) 福内靖男ほか：臨床医薬. 2008 ; 24 : 809-824.

(3) 臨床薬理試験

安全性

健康成人 6 例を対象に、プラセボ、スマトリプタン 3mg、6mg、9mg 注射液の単回皮下投与試験及び健康成人 8 例を対象に、プラセボ、スマトリプタン 6mg 注射液を 1 日 1 回 3 日間の反復皮下投与試験を行い、安全性等について検討した。

その結果、自覚症状（投与部位の痛み、頭部ピリピリ感、頭部圧迫感等）は比較的高頻度に発現したものの、ほとんどのものが軽度から中等度で、1 時間以内に消失しており、1 回 6mg までの投与量では、安全性に特に問題はないものと考えられた¹²⁾。

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 56 例に 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¹³⁾。

12) 海老原昭夫ほか：臨床医薬. 1993 ; 9 : 767-776.

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

注) 本剤の片頭痛、群発頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 3mg を皮下投与、1 日 6mg を超えないこと、である。

(4) 探索的試験

片頭痛及び群発頭痛患者を対象に、スマトリプタン 3mg、6mg の 2 用量を単盲検クロスオーバー法により比較検討した。

その結果、片頭痛患者を対象とした試験では、頭痛改善度及び頭痛改善度に随伴症状の推移を総合して判定した発作全般改善度の「中等度改善」以上の改善率はいずれも、3mg、6mg 投与群でそれぞれ、81.8% (9/11 例)、78.6% (11/14 例) であり、両用量間に差は認められなかった。概括安全度は 3mg で 90.9% (10/11 例)、6mg で 86.7% (13/15 例) の症例で「安全性に問題なし」と判定された。

また、群発頭痛患者を対象とした試験では、頭痛改善度及び発作全般改善度の「中等度改善」以上の改善率はいずれも、3mg、6mg 投与群でそれぞれ、71.4% (5/7 例)、62.5% (5/8 例) と両用量間に差は認められず、概括安全度は 3mg で 100% (7/7 例)、6mg で 75.0% (6/8 例) の症例で「安全性に問題なし」と判定された。

スマトリプタン（アンプル製剤）は、2023年3月に販売を終了している。

以上の結果から、片頭痛、群発頭痛いずれにおいても、スマトリプタン注射液 3mg と 6mg の有効率に差はなく、1回 3mg の投与により、期待される臨床効果が得られるものと考えられた。また、海外では 6mg を推奨用量としているが、海外の臨床試験において用量に相関して有害事象発現率が増加していることを勘案し、本邦においては本試験の結果に加え、安全性を重視して、1回 3mg を推奨用量と設定した^{3) 4)}。

3) 田崎義昭ほか：臨床医薬. 1993 ; 9 : 1077-1093.

4) 田崎義昭ほか：臨床医薬. 1993 ; 9 : 1095-1106.

注) 本剤の片頭痛、群発頭痛に対して承認されている用法及び用量は1回 3mg を皮下投与、1日 6mg を超えないこと、である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

国内では実施されていない。

<外国人における成績>

米国において、片頭痛患者を対象に、至適用量を推定するため、10施設でプラセボ（62例）を対照としてスマトリプタン 1、2、3、4、6、8mg（各 30例）の有効性及び安全性を二重盲検群間比較法により比較検討した結果、臨床用量として 6mg が至適用量であると考えられた¹⁴⁾。

14) Mathew NT, et al. : Arch Neurol. 1992 ; 49 : 1271-1276.

注) 本剤の片頭痛、群発頭痛に対して承認されている用法及び用量は1回 3mg を皮下投与、1日 6mg を超えないこと、である。

2) 比較試験

片頭痛及び群発頭痛患者を対象に、スマトリプタン 3mg 注射液の有効性・安全性をプラセボ注射液を対照とした二重盲検比較試験により比較検討した。

その結果、片頭痛患者を対象とした試験では、頭痛改善度において「有効」と判定された症例の割合は、スマトリプタン群は 78.9% (15/19例) であり、プラセボ群 38.9% (7/18例) に比し有意に優れていた ($p=0.020$)。概括安全度はスマトリプタン群で 85.0% (17/20例)、プラセボ群で 88.9% (16/18例) の症例で「安全性に問題なし」と判定され、両群間に有意差は認められなかった ($p=1.000$)⁹⁾。

また、群発頭痛患者を対象とした試験では、頭痛改善度において「有効」と判定された症例の割合は、スマトリプタン群は 73.3% (11/15例) であり、プラセボ群 31.3% (5/16例) に比し有意に優れていた ($p=0.032$)。概括安全度はスマトリプタン群で 100% (15/15例)、プラセボ群で 80.0% (12/15例) の症例で「安全性に問題なし」と判定され、両群間に有意差は認められなかった ($p=0.224$)¹⁰⁾。

したがって、片頭痛及び群発頭痛のいずれにおいても、スマトリプタン注射液 3mg はプラセボに比し有意に高い有効率を示し、また安全性においても臨床上問題となる副作用は認められず、本剤の有効性及び安全性が確認された。

9) 坂井文彦ほか：臨床医薬. 2000 ; 16 : 283-300.

10) 坂井文彦ほか：臨床医薬. 2000 ; 16 : 301-323.

3) 安全性試験

国内では実施されていない。

<外国人における成績>

32歳男性の慢性群発頭痛患者に対し、1日2回までの発作に対して（副作用を最小にするため）、11ヵ月間にわたりスマトリプタン 6mg を合計 480回、皮下投与した。

その結果、本症例においてスマトリプタンは速効性の群発頭痛治療薬であることが示され、長期投与での有効性ならびに安全性が認められた¹⁵⁾。

15) Ekblom K, et al. : Cephalalgia. 1992 ; 12 : 254-256.

注) 本剤の片頭痛、群発頭痛に対して承認されている用法及び用量は1回 3mg を皮下投与、1日 6mg を超えないこと、である。

スマトリプタン（アンプル製剤）は、2023年3月に販売を終了している。

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¹⁶⁾。

収集された 2,150 例のうち、安全性解析対象症例 2,133 例の副作用発現率は、7.0% (150/2,133 例) であった。また、有効性解析対象症例 2,113 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 93.4% (1,974/2,113 例) であり、使用理由別の有効率は、片頭痛 93.6% (1,792/1,915 例)、群発頭痛 91.9% (182/198 例) であった。

16) 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、群発頭痛等の血管性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-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} 及び 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、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^{13) 17) ~21)}。また、近年、三叉神経から放出される 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²²⁾。

(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

a) 各種受容体に対する親和性 (*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_{1D}、5-HT_{1B} 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_{1B}、5-HT_{1D} 受容体に対して選択的に高い親和性を示し、5-HT_{1A} 受容体に対しても 5-HT_{1D} 受容体の約 1/5 の親和性を示した。しかし、5-HT₂、5-HT₃ 受容体や他の受容体にはほとんど親和性を示さなかった。また、ジヒドロエルゴタミンは、5-HT_{1D} 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²³⁾。

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 _{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-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 (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_{1Dα} 及び 5-HT_{1Dβ} 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 : 311-316.

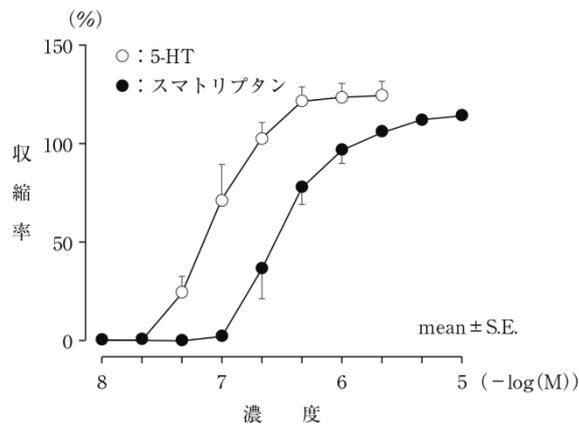
pKi : Ki 値の負対数。値が大きいほど親和性が高い。

b) イヌ伏在静脈 (5-HT₁ 受容体) に対する作用 (*in vitro*)²⁴⁾

i) 刺激作用

イヌの摘出伏在静脈標本に、5-HT₂ 受容体拮抗薬ケタンセリン (1μM) の存在下、スマトリプタンコハク酸塩 (10nM~10μM) あるいは 5-HT (10nM~100μM) を累積的に添加して、等尺性張力変化を記録した。

その結果、スマトリプタンコハク酸塩及び 5-HT は濃度依存的に静脈標本を収縮させ、それぞれの EC₅₀ 値は 312nM、78.2nM であった。



イヌ摘出伏在静脈に対するスマトリプタンコハク酸塩の作用

ii) 各種受容体拮抗薬の影響²⁴⁾

イヌの摘出伏在静脈標本にスマトリプタンコハク酸塩 (10nM~10mM) を累積的に添加し濃度作用曲線を描いたのち、標本を洗浄し各種受容体拮抗薬を添加、再びスマトリプタンコハク酸塩 (10nM~10mM) の濃度作用曲線を描いた。

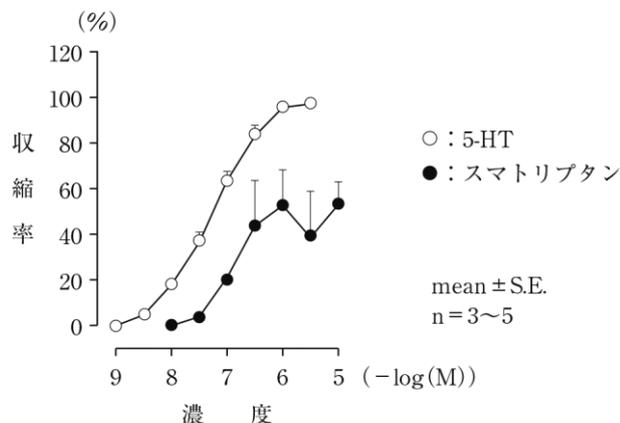
その結果、スマトリプタンコハク酸塩による濃度依存的な収縮は、5-HT₁ 受容体拮抗薬のメチオテピンにより濃度依存的に抑制されたが、5-HT₂ 受容体拮抗薬のケタンセリン、5-HT₃ 受容体拮抗薬のオンダンセトロン、ムスカリン受容体拮抗薬のアトロピン、アドレナリン α 受容体拮抗薬のフェントラミン、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬のメピラミン、H₂ 受容体拮抗薬のラニチジンによってはほとんど影響を受けなかった。

2) 摘出血管に対する作用

a) イヌ摘出脳底動脈に対する作用 (*in vitro*)

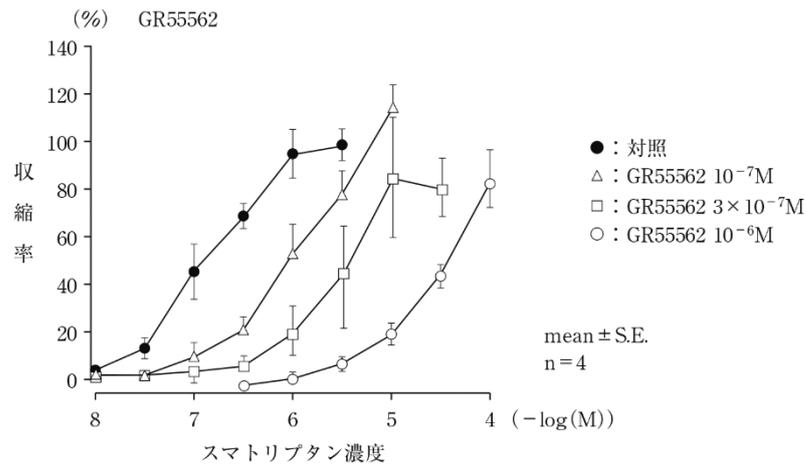
イヌ摘出脳底動脈標本にスマトリプタンコハク酸塩 (1nM~10 μ M) を累積的に添加し張力変化を測定した。また、各種拮抗薬の影響についても検討した。

その結果、スマトリプタンコハク酸塩はイヌ摘出脳底動脈¹⁷⁾ を濃度依存的 (1pM~100 μ M) に収縮させた。また、5-HT_{1B/1D} 受容体の選択的拮抗薬である GR55562、これより選択性の劣る 5-HT₁ 受容体拮抗薬メチオテピン¹⁷⁾ で、スマトリプタンコハク酸塩の用量作用曲線は右方へ移動したが、5-HT₂ 受容体拮抗薬ケタンセリン 1 μ M は影響を与えなかった¹⁷⁾。したがって、スマトリプタンコハク酸塩の脳底動脈収縮作用は、5-HT₁ 受容体、特に 5-HT_{1B} と 5-HT_{1D} 受容体を介する作用と考えられた。

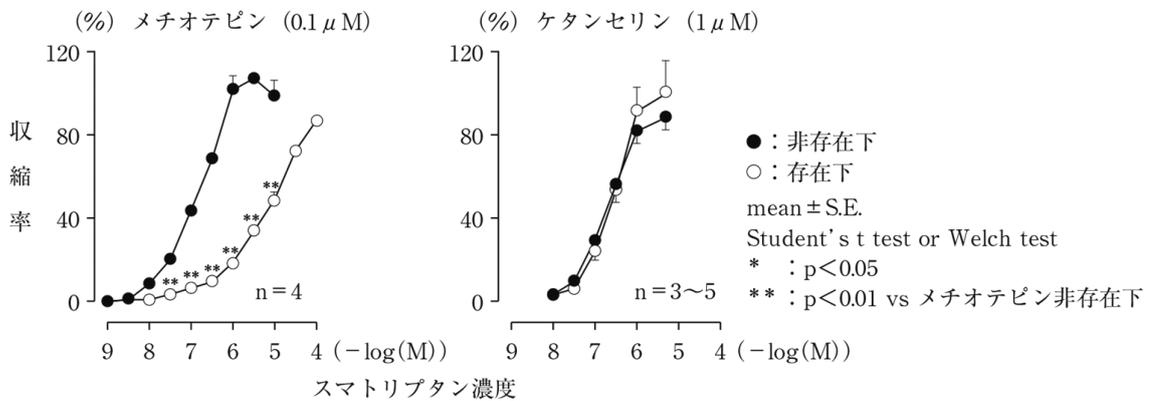


イヌ摘出脳底動脈に対するスマトリプタンコハク酸塩の作用

VI. 薬効薬理に関する項目



イヌ摘出脳底動脈のスマートリプタンコハク酸塩による収縮に対する5-HT拮抗薬の作用

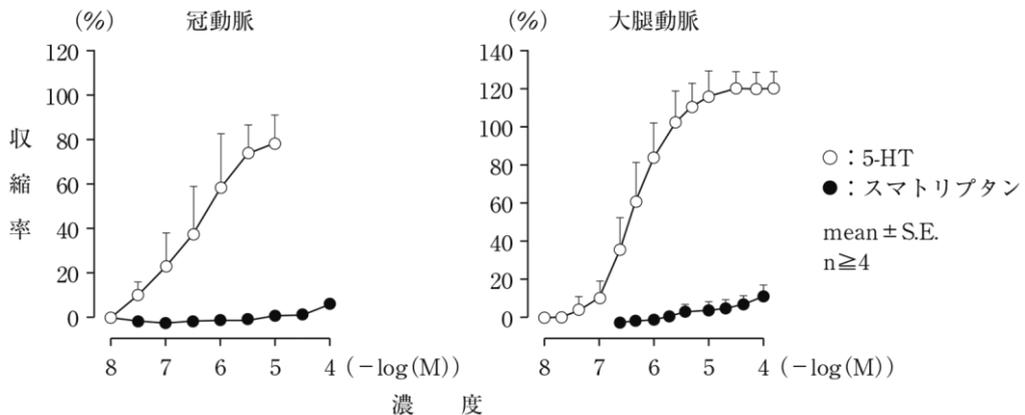


イヌ摘出脳底動脈のスマートリプタンコハク酸塩による収縮に対する5-HT拮抗薬の作用

b) イヌ冠動脈及び大腿動脈摘出標本に対する作用 (*in vitro*)²⁵⁾

イヌ摘出冠動脈及び大腿動脈標本にスマートリプタンコハク酸塩 (10nM~100μM) を累積的に添加し、張力変化を測定した。

その結果、5-HTはイヌ摘出冠動脈及び大腿動脈を濃度依存的に収縮させたが、スマートリプタンコハク酸塩は100μMまでほとんど作用を示さなかった。



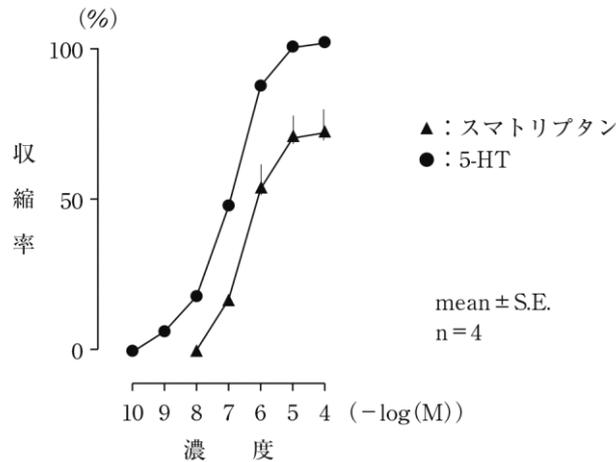
イヌ摘出冠動脈、大腿動脈に対するスマートリプタンコハク酸塩の作用

c) ヒト摘出脳底動脈に対する作用 (*in vitro*)¹⁸⁾

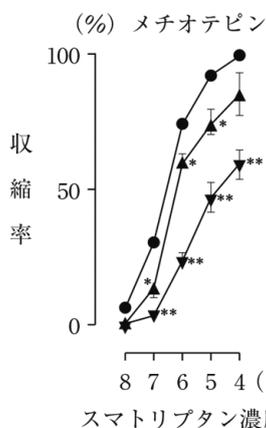
ヒト摘出脳底動脈標本にスマトリプタンコハク酸塩 (10nM~100μM) を累積的に添加し、張力変化を測定した。また、各種拮抗薬の影響についても検討した。

その結果、スマトリプタンコハク酸塩は濃度依存的 (1pM~100μM) な収縮作用を示し、 pD_2 ^{注)} 値は 6.45 であった。また、5-HT₁ 受容体拮抗薬メチオテピン 1nM 及び 100nM は用量作用曲線を右方へ移動させたが、5-HT₂ 受容体拮抗薬ケタンセリン 100nM では抑制されず、スマトリプタンコハク酸塩によるこの収縮はイヌの場合と同様に 5-HT₁ 受容体を介する作用と考えられた。

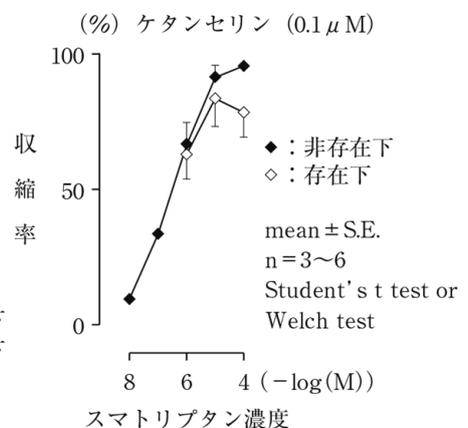
注) pD_2 : 最大収縮に対し 50%収縮作用を及ぼす作動薬濃度の負対数



ヒト摘出脳底動脈に対するスマトリプタンコハク酸塩の作用



ヒト摘出脳底動脈のスマトリプタンコハク酸塩による収縮に対する 5-HT 拮抗薬の作用



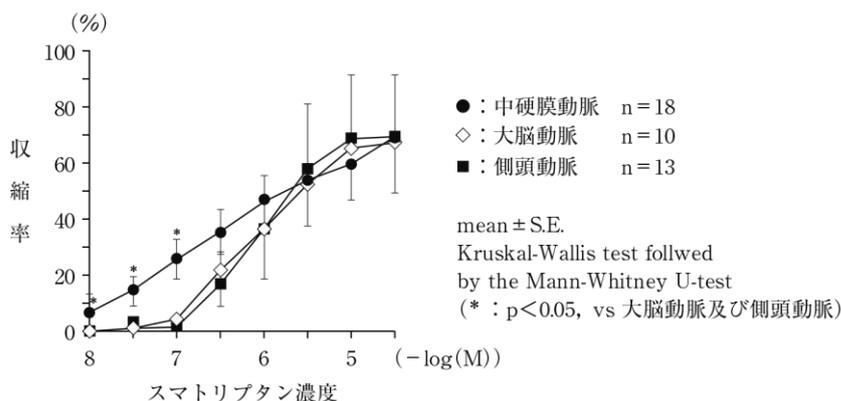
d) ヒト摘出中硬膜動脈、側頭動脈及び大脳動脈標本に対する作用 (*in vitro*)¹⁹⁾

ヒトの摘出中硬膜動脈、側頭動脈、大脳動脈標本に累積的にスマトリプタンコハク酸塩 (10nM~30μM) を添加し張力変化を測定した。

その結果、スマトリプタンコハク酸塩は各摘出脳動脈に対して、濃度依存的 (1pM~100μM) な収縮作用を示したが、低用量 (10nM~100nM) では中硬膜動脈が他の 2 標本と比較してより大きな反応を示した。また、中硬膜動脈、側頭動脈及び大脳動脈の pD_2 ^{注)} 値は、それぞれ約 6.5、5.9、6.2 であった。

注) pD_2 : 最大収縮に対し 50%収縮作用を及ぼす作動薬濃度の負対数

VI. 薬効薬理に関する項目



ヒト摘出中硬膜動脈、側頭動脈及び大脳動脈に対するスマトリプタンコハク酸塩の作用

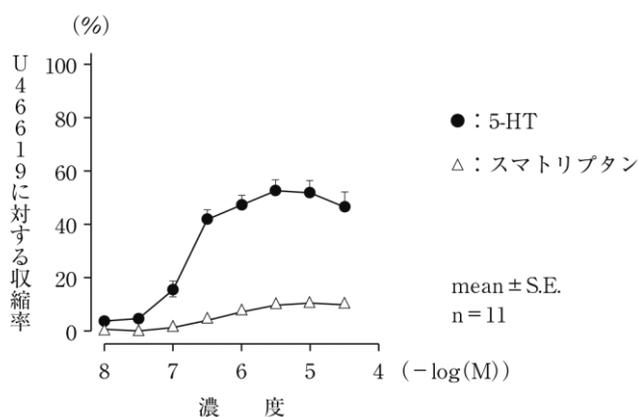
e) ヒト摘出硬膜内動脈に対する作用 (*in vitro*)²⁰⁾

ヒトの摘出硬膜標本中の主要脳動脈にカニューレを挿入し、栄養液を一定流速で灌流した。スマトリプタンコハク酸塩 (1pM~10nM) を灌流液中に累積的に投与し、そのときの灌流圧の変化を測定した。また、5-HT 受容体拮抗薬の影響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、摘出硬膜中の動脈に対して濃度依存的 (1pM~100μM) に灌流圧を上昇させた。また、その上昇作用は、5-HT₁ 受容体拮抗薬メチオテピン (100nM) により抑制された。このことから、スマトリプタンコハク酸塩は、5-HT₁ 受容体の刺激により硬膜内動脈を収縮させると考えられる。

f) ヒト摘出冠動脈に対する作用 (*in vitro*)²⁶⁾

ヒトの摘出冠動脈標本にスマトリプタンコハク酸塩 (10nM~30μM) を累積的に添加し、張力変化を測定した。その結果、スマトリプタンコハク酸塩は濃度依存的 (1pM~100μM) な収縮作用を示したが、その最大反応は、TXA₂ 類似薬である U-46619 の 0.1μM で得られる収縮反応に対して最大約 10% 程であった。



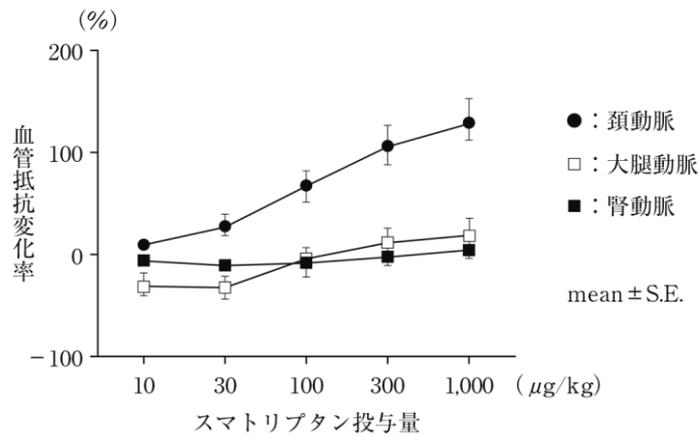
ヒト摘出冠動脈に対するスマトリプタンの作用

3) 麻酔動物の血管床に対する作用

a) 麻酔イヌにおける検討

i) 頸動脈と各種血管床に対する作用 (皮下投与)²¹⁾

麻酔したイヌの頸動脈、大腿動脈、腎動脈に電磁血流プローブを装着して血流量を測定し、平均血圧と血流量から血管抵抗を算出した。スマトリプタンコハク酸塩は累積的に (10~1000μg/kg) 皮下投与した。その結果、スマトリプタンコハク酸塩は、平均血圧にほとんど影響を与えずに、頸動脈血管抵抗を用量依存的に増加させた。心拍数に対して、300 及び 1000μg/kg で約 10 回/分の軽度な減少を示した。

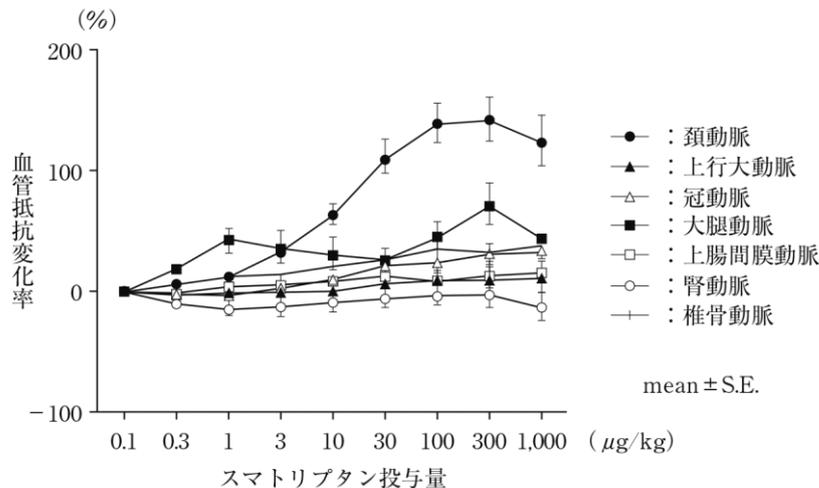


スマトリプタンの麻酔イヌ各種血管床に対する作用（皮下投与）

ii) 各種血管床に対する作用（静脈内投与）²¹⁾

麻酔したイヌの頸動脈、大動脈、冠動脈、大腿動脈、上腸間膜動脈、腎動脈、椎骨動脈に電磁血流プローブを装着して血流量を測定し、平均血圧と血流量より血管抵抗を算出した。スマトリプタンコハク酸塩は累積的に（0.1～1000µg/kg）静脈内投与した。

その結果、スマトリプタンコハク酸塩は、頸動脈血管抵抗を用量依存的に増加させたが、大動脈、冠動脈、上腸間膜動脈及び腎動脈血管に対しては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。



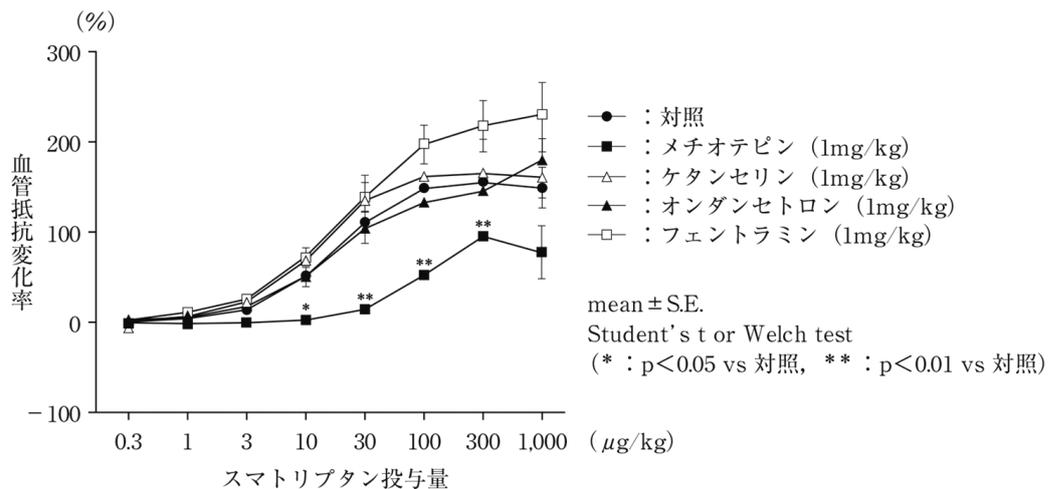
スマトリプタンコハク酸塩の麻酔イヌ各種血管床に対する作用（静脈内投与）^{注)}

iii) 各種拮抗薬の作用（静脈内投与）²¹⁾

麻酔したイヌの頸動脈に電磁血流プローブを装着して血流量を測定し、血流量と平均血圧より、血管抵抗を算出した。各種拮抗薬を静脈内投与、30分後にスマトリプタンコハク酸塩を累積的に（0.3～1000µg/kg）静脈内投与して、頸動脈血管抵抗上昇作用を検討した。

その結果、5-HT₁受容体拮抗薬メチオテピン 1mg/kg を前投与すると、スマトリプタンコハク酸塩の頸動脈血管抵抗上昇作用は有意に抑制されたが、5-HT₂受容体拮抗薬ケタンセリン、5-HT₃受容体拮抗薬オンダンセトロン各 1mg/kg ではほとんど影響が認められなかった。これらのことから、スマトリプタンコハク酸塩の頸動脈血管抵抗上昇作用は、5-HT₁受容体を介する作用と考えられた。

VI. 薬効薬理に関する項目



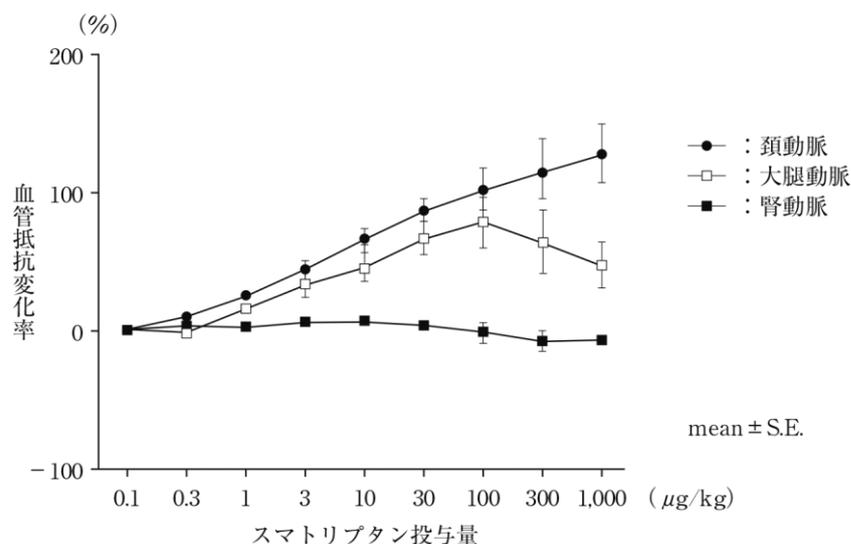
スマトリプタンコハク酸塩の麻酔イヌ頸動脈収縮に対する各種拮抗薬の作用

b) 麻酔ネコの血管床に対する作用 (静脈内投与) ²¹⁾

[方法]

a) i) 項の麻酔イヌを用いた実験と同じ方法で、麻酔したネコの頸動脈、大腿動脈、腎動脈の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は用量依存的に頸動脈血管抵抗を上昇させた。大腿動脈血管抵抗も、100μg/kg までは上昇作用を示したが、腎動脈血管抵抗に対してはほとんど作用を示さなかった。



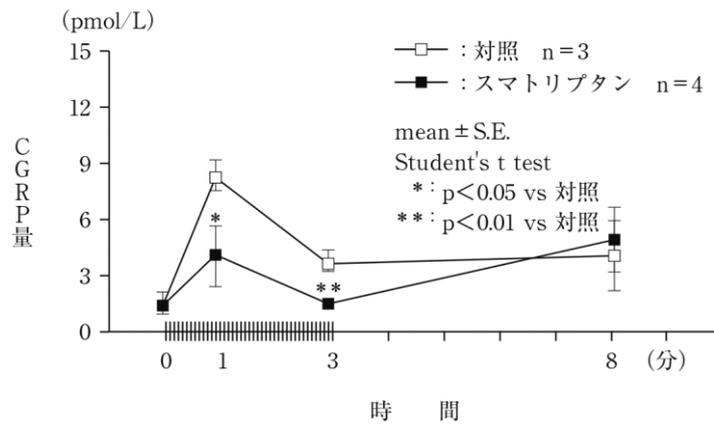
麻酔ネコの血管抵抗に対するスマトリプタンコハク酸塩の作用

4) 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) ²⁷⁾

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上昇した CGRP 量は、スマトリプタンコハク酸塩 (300μg/kg, i.p.) により有意に減少した。



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

＜外国人における成績＞

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 : 183-187.) また、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²⁾。

注) 本剤の片頭痛、群発頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 3mg を皮下投与、1 日 6mg を超えないこと、である。

(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

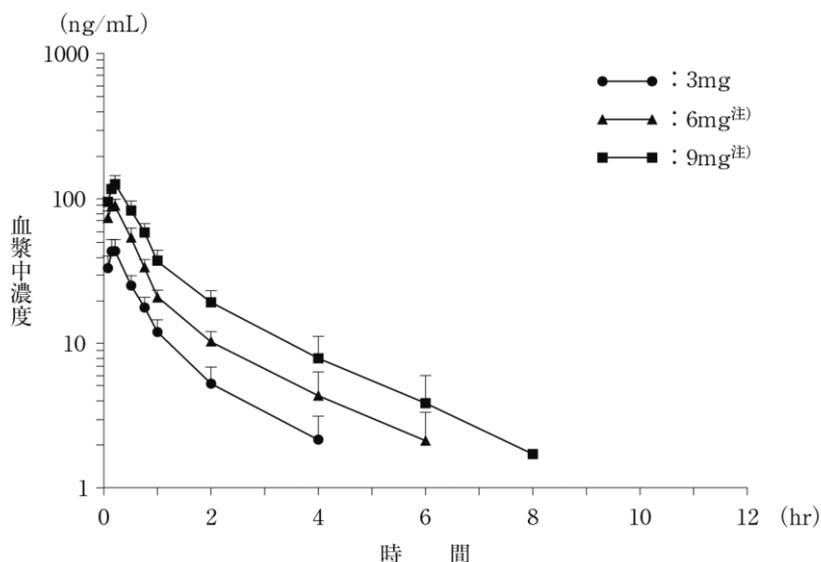
(2) 最高血中濃度到達時間

「(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¹²⁾

1) 単回投与

健康成人男性 6 例に 3、6^{注)} 及び 9mg^{注)} を単回皮下投与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。スマトリプタンは、いずれの投与量においても皮下投与後約 12 分間で最高血漿中濃度に達し、半減期 (β 相) 約 1.5 時間で消失した。また、最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-∞}) は用量依存的に増加し、スマトリプタンの血漿中動態に線形性が認められた。



健康成人における単回皮下投与時の血漿中スマトリプタン濃度の推移
(mean±S. D.、n=6/群、但し 9mg^{注)} のみ n=4)

健康成人における単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量 | 被験者数 | T _{max} (hr) | C _{max} (ng/mL) | t _{1/2} (β) (hr) | AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) |
|-------------------|------|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| 3mg | 6 例 | 0.21±0.05 | 44.0±17.5 | 1.46±0.30 | 46.3±12.2 |
| 6mg ^{注)} | 6 例 | 0.20±0.04 | 95.5±20.3 | 1.76±0.57 | 102.1±22.6 |
| 9mg ^{注)} | 4 例 | 0.22±0.04 | 122.8± 8.6 | 2.02±0.74 | 162.1±33.0 |

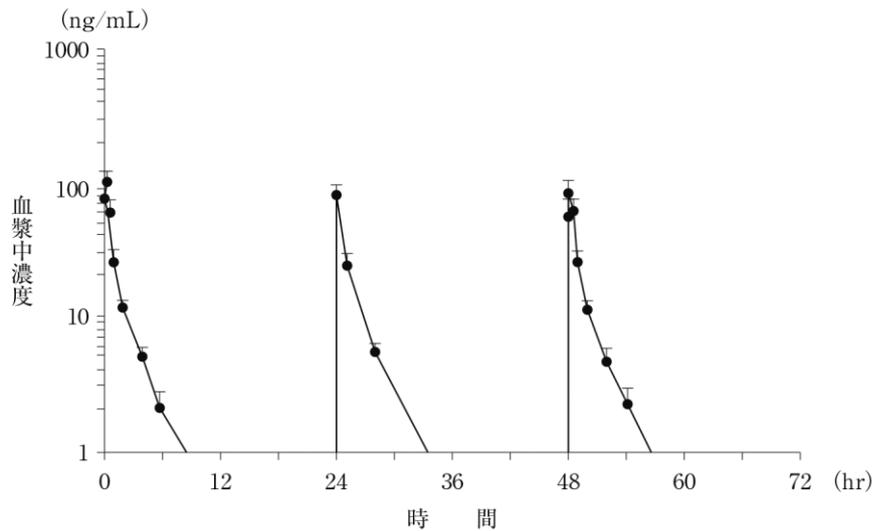
(mean±S.D.)

注) 本剤の片頭痛、群発頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 3mg を皮下投与、1 日 6mg を超えないこと、である。

2) 反復投与

健康成人男性 6 例に、6mg^{注)} を 1 日 1 回、3 日間反復皮下投与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。

血漿中スマトリプタン濃度は、いずれの投与日においても同様の推移を示し、投与第 1 日目と投与第 3 日目のいずれの薬物動態パラメータにおいても類似した値が認められた。さらに、本薬は投与後 24 時間以内には血中からはほぼ消失していることから、スマトリプタン注射液の反復投与による血漿中スマトリプタンの蓄積性はなく、薬物動態は反復投与によって変化しないと考えられた。



健康成人における反復皮下投与時の血漿中濃度の推移 (mean±S. D.、n=6)

健康成人における反復皮下投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量 | 投与日 | T _{max} (hr) | C _{max} (ng/mL) | t _{1/2} (β) (hr) | AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) |
|--------------------------------------|--------|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| 6mg ^{注)} 1 日 1 回 3 日間 | 第 1 日目 | 0.19±0.05 | 100.5±25.8 | 1.65±0.11 | 104.4±18.0 |
| | 第 3 日目 | 0.23±0.05 | 90.5±19.7 | 2.12±0.65 | 101.7±19.8 |

(mean±S.D.)

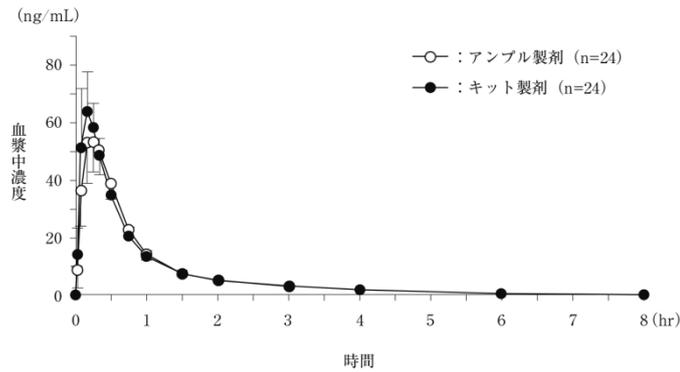
注) 本剤の片頭痛、群発頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 3mg を皮下投与、1 日 6mg を超えないこと、である。

3) 生物学的同等性試験

「剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン (医薬審発第 783 号平成 13 年 5 月 31 日付)」に従い、スマトリプタン (以下、アンプル製剤) と本剤 (以下、キット製剤) の生物学的同等性試験を実施した。

健康成人男性に、アンプル製剤又はキット製剤を用いてスマトリプタン 3mg を単回皮下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った。両製剤は生物学的に同等であった。

VII. 薬物動態に関する項目



| 製剤 | 投与量 | C _{max} (ng/mL) | AUC ₀₋₈ (ng·hr/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|--------|-----|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| アンプル製剤 | 3mg | 56.93±11.64 | 52.24±5.58 | 0.23±0.06 | 1.78±0.27 |
| キット製剤 | 3mg | 64.72±12.96 | 52.76±5.41 | 0.18±0.04 | 1.71±0.26 |

(mean±S.D., n=24)

| | C _{max} | AUC ₀₋₈ |
|------------------------|------------------|--------------------|
| 幾何平均値の比 (キット製剤/アンプル製剤) | 1.138 | 1.010 |
| 幾何平均値の比の 90%信頼区間 | 1.052-1.231 | 0.985-1.036 |

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響^{28) 29)}

<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) を予め経口投与することにより、本剤の AUC は約 1.8 倍増加し、消失半減期は約 1.4 倍延長した。

β 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。

(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³⁰⁾

<外国人における成績>

健康成人 18 例に、3mg を単回皮下投与した時のバイオアベイラビリティは、平均 96% (68-134%) であった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

＜外国人における成績＞

全身クリアランス³¹⁾：健康成人男性 9 例に、3mg を単回皮下投与した時の全身クリアランスは平均 1197.0mL/min.であった。

腎クリアランス³⁰⁾：健康成人男性 18 例に、3mg を単回皮下投与した時の腎クリアランスは平均 264mL/min.であった。

(6) 分布容積³¹⁾

＜外国人における成績＞

健康成人男性 9 例に、3mg を単回皮下投与した時の分布容積は、平均 177.5L 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。

3. 吸収

吸収率：「2. 薬物速度論的パラメータ (3) バイオアベイラビリティ」の項参照

＜参考＞腸肝循環（ラット）

ラットに [¹⁴C] スマトリプタンコハク酸塩を 0.5mg/kg 単回皮下投与したときの投与後 24 時間における胆汁中排泄率は 13～14%であった。

ラットに [¹⁴C] スマトリプタンコハク酸塩を 0.5mg/kg 単回皮下投与したときに採取した胆汁を別の胆管ろう形成ラットの十二指腸内に注入したところ、注入した胆汁の 29%が再吸収された。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ほとんど通過しない³²⁾。

＜参考＞組織内分布試験（ラット）³³⁾

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

(2) 血液－胎盤関門通過性

ヒトの胎盤を用いた *in vitro* の実験で、4 時間の間に 15%が胎児側に移行した³⁴⁾。

＜参考＞胎児への移行性（ラット）³³⁾

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

羊水及び胎児での濃度は低く、母体血漿中放射能濃度のそれぞれ 17 及び 28%であった。以後組織内放射能は母体血漿とほぼ平行して消失し、投与後 48 時間では胎盤及び胎児にそれぞれの最高濃度の 2%以下であったが、羊水は検出限界以下であった。

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

VII. 薬物動態に関する項目

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

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

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

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

(3) 乳汁への移行性³⁵⁾

＜外国人における成績＞

5 例の授乳婦に、6mg^{注)} を単回投与したところ、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、群発頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 3mg を皮下投与、1 日 6mg 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

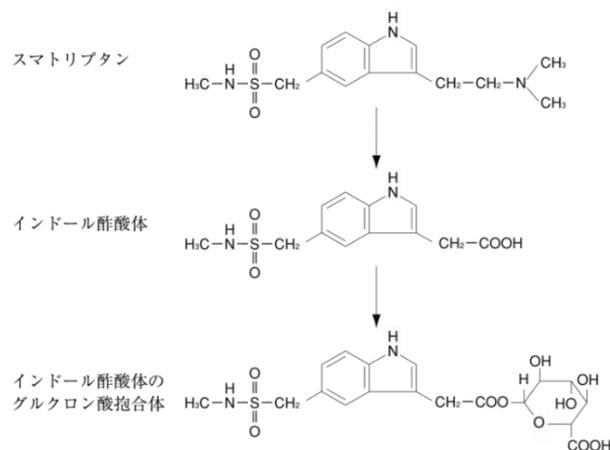
＜参考＞その他の組織への移行性（ラット）³³⁾

ラットに [^{14}C] スマトリプタンコハク酸塩を 0.5mg/kg 単回皮下投与したところ、大部分の組織では皮下投与後 1 時間に最高濃度を示し、以降速やかに消失し、投与後 168 時間にはほとんどの組織から放射能は消失し、特定の臓器への残留は認められなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男性 6 例にスマトリプタン注射液 6mg を 1 日 1 回、3 日間反復皮下投与した時の投与第 1 日目において、 C_{\max} は、スマトリプタン>インドール酢酸体>インドール酢酸体のグルクロン酸抱合体の順に、 $AUC_{0-\infty}$ は、スマトリプタン≒インドール酢酸体>インドール酢酸体のグルクロン酸抱合体の順に高い値を示した。また、投与後 24 時間までの尿中排泄率（投与量に対する%）は、スマトリプタン未変化体約 28%、インドール酢酸体約 37%、インドール酢酸体のグルクロン酸抱合体約 11% であった。



ヒトにおけるスマトリプタンの推定代謝経路

以上より、スマトリプタンコハク酸塩のヒトにおける主要代謝経路は、酸化的脱アミノ化によるインドール酢酸体の生成とそれに続くそのグルクロン酸抱合であることが示唆された。

注) 本剤の片頭痛、群発頭痛に対して承認されている用法及び用量は1回3mgを皮下投与、1日6mgを超えないこと、である。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種³⁶⁾

本剤は、主にモノアミノオキシダーゼ A により代謝されると考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(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-HT₁、5-HT₂ 受容体に対して活性を示さない³⁷⁾。

(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

<参考>排泄経路 (ラット、イヌ)

ラットに [¹⁴C] スマトリプタンコハク酸塩を 0.5mg/kg 単回皮下投与したとき及びイヌに 0.1mg/kg 単回皮下投与したときの排泄について検討したところ、ラット及びイヌとも排泄は速やかであり、投与後 24 時間までに大部分の放射能が排泄された。ラットでは投与後 168 時間までの尿中に 67.3~72.2%、糞中に 18.8~22.8%が排泄され、呼気中排泄率は 0.1%以下であった。さらに屍体残存率は 1%以下であった。イヌにおいては投与後 168 時間までの尿中には 82.4~83.5%、糞中には 6.2~6.5%が排泄された。なお、両動物種における主排泄経路は尿で、また排泄に顕著な性差は認められなかった。

(2) 排泄率²⁹⁾

健康成人男性 6 名にスマトリプタン注射液 3mg を単回皮下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 時間までの累積尿中排泄率は、それぞれ投与量の約 27.0%及び 42.7%であった。

(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、更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本剤を投与した結果、心筋虚血、冠血管攣縮等が発現した例が報告されている^{38) ~40)}。

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_{1B/1D} 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_{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」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（MAO）により代謝される³⁶⁾ 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_{0-∞} は 1.8 倍に増加、クリアランスは 44% に低下、半減期は 1.4 倍に延長した。また、健康成人男女（計 10 名）を対象とした試験において MAO-A 阻害剤を単回経口投与後にスマトリプタン錠を単回経口投与したとき、スマトリプタンの AUC_{0-∞} 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⁴¹⁾。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⁴²⁾。（「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⁴³⁾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、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⁴⁴⁾され、国内開発治験時においても「嗜眠状態/鎮静」として報告がある。

また、「眠気」は片頭痛発作の回復過程にみられる症状として知られている^{45) 46)}。

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 本剤の自己投与の適用にあたっては、患者自らが適切に使用可能と医師が判断した患者に対してのみ交付すること。

（解説）

本剤を適切に使用できると医師が判断した患者に対してのみ交付して頂くよう記載した。

8. 重要な基本的注意

8.4 患者に本剤を交付する際には、使用方法等の患者教育を十分に行い、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明すること。また自己注射後何らかの異常があればすぐに医師の指示を仰ぐよう患者を指導すること。

（解説）

自己投与の際に患者が注意すべき内容として、使用方法や本剤の注射により発現する可能性のある副作用、また注射後何らかの異常があった際にすぐに医師の指示を仰ぐことを医師が患者に対し十分に指導するよう記載した。

8. 重要な基本的注意

8.5 本剤の注射針カバーは天然ゴムラテックスを含み、アレルギー反応を起こすことがあるので、投与に際し、問診を行うこと。また、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）

イミグランキット皮下注 3mg の注射針カバー部分に天然ゴムラテックスを使用していることから、ラテックスによるアレルギー反応に注意すること。投与前の問診、投与後の観察及び対応についての注意を設定した。

8. 重要な基本的注意

8.6 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」¹⁾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るおそれがある。[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⁴⁷⁾。

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^{48) 49)}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（ $-SO_2NR_2$ ）を有する薬剤）

サルファ剤：スルフイソキサゾール、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）

本剤投与により、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³⁷⁾。

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]

(解説)

「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.6 (解説) 参照

9.3 肝機能障害患者

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経口投与したとき、健康成人と比較して血中濃度が上昇した。

(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³⁵⁾ (外国人データ)。

(解説)

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

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(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少ないため、本注意を設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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³⁷⁾。しかしながら、一般に、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 _{1B/1D} 受容体作動薬との薬理的相加作用により、相互に作用（血管収縮作用）を増強させる。 |
| 5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 ゾルミトリプタン（ゾーミッグ） 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 _{1B/1D} 受容体作動型の片頭痛薬を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ 24 時間以内に投与しないこと。 | 併用により相互に作用を増強させる。 |
| MAO 阻害剤 [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」の項 2.7（解説）及び 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、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⁵⁰⁾。

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⁵¹⁾。

| 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

| |
|--|
| <p>11. 副作用</p> <p>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。</p> |
|--|

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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1%未満）

[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）

[8.6 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、めまい、耳鳴、発汗、蕁麻疹等がみられた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。また、呼吸困難、喉頭痙攣、気管支痙攣等のアナフィラキシー症状、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^{47) 52) ~54)}、本剤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^{39) 43)}。
- 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 8.6（解説）参照

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

| | 1%以上 ^{注1)} | 1%未満 ^{注1)} | 頻度不明 ^{注1)} |
|-------|---|---|--------------------------------------|
| 過敏症 | | | 蕁麻疹、発疹等の皮膚症状 |
| 呼吸器 | | 呼吸困難 | |
| 循環器 | | 頻脈、徐脈、一過性の血圧上昇、低血圧、動悸、レイノー現象 | |
| 消化器 | 悪心、嘔吐 | | 虚血性大腸炎 |
| 眼 | | ちらつき、視野狭窄 | 複視、眼振、暗点、一過性の視力低下 |
| 精神神経系 | | めまい、眠気、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 | |
| 注射部位 | | 痛み、腫脹 | 灼熱感、紅斑、挫傷、出血 |
| 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） ^{注2)} 、熱感 ^{注2)} | 圧迫感 ^{注2)} 、ひっ迫感 ^{注2)} 、倦怠感、脱力感、潮紅 | 重感 ^{注2)} 、冷感 ^{注2)} |

注1) 発現頻度は本剤及びスマトリプタン（アンプル製剤）の承認時までの臨床試験並びにスマトリプタン（アンプル製剤）の使用成績調査の結果をあわせて算出した。

注2) 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

スマトリプタン（アンプル製剤）：

| 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 | 120 | 432 | 552 |
| 調査症例数 | 141 | 2133 | 2274 |
| 副作用等の発現症例数 | 21 | 150 | 171 |
| 副作用等の発現件数 | 29 | 214 | 243 |
| 副作用等の発現症例率 (%) | 14.89% | 7.03% | 7.52% |

| 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 | 2 (1.42%) | 10 (0.47%) | 12 (0.53%) |
| 狭心症 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| 徐脈 | 1 (0.71%) | 0 | 1 (0.04%) |
| 動悸 | 0 | 8 (0.38%) | 8 (0.35%) |
| 頻脈 | 1 (0.71%) | 0 | 1 (0.04%) |
| 心室性期外収縮 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 2 (0.09%) | 2 (0.09%) |
| 耳痛 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| *耳鳴 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |

| 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 |
| 眼障害 | 1 (0.71%) | 2 (0.09%) | 3 (0.13%) |
| *流涙増加 | 1 (0.71%) | 0 | 1 (0.04%) |
| 閃輝暗点 | 0 | 2 (0.09%) | 2 (0.09%) |
| 胃腸障害 | 1 (0.71%) | 37 (1.73%) | 38 (1.67%) |
| 悪心 | 1 (0.71%) | 36 (1.69%) | 37 (1.63%) |
| 口腔内不快感 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| 唾液腺痛 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| 嘔吐 | 0 | 4 (0.19%) | 4 (0.18%) |

*：「使用上の注意」から予測できない副作用

スマトリプタン（アンプル製剤）は、2023年3月に販売を終了している。

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 (%) | | |
|-----------------------|-----------|------------|------------|
| | 承認時迄の状況 | 使用成績調査の累計 | 合計 |
| 全身障害および投与局所様態 | 7 (4.96%) | 61 (2.86%) | 68 (2.99%) |
| 無力症 | 0 | 4 (0.19%) | 4 (0.18%) |
| 胸部不快感 | 1 (0.71%) | 9 (0.42%) | 10 (0.44%) |
| 胸痛 | 0 | 6 (0.28%) | 6 (0.26%) |
| *不快感 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| 顔面痛 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| *異常感 | 0 | 5 (0.23%) | 5 (0.22%) |
| 熱感 | 3 (2.13%) | 15 (0.70%) | 18 (0.79%) |
| *注射部位知覚消失 | 1 (0.71%) | 0 | 1 (0.04%) |
| 注射部位紅斑 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| 注射部位疼痛 | 0 | 3 (0.14%) | 3 (0.13%) |
| *注射部位反応 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| 倦怠感 | 3 (2.13%) | 12 (0.56%) | 15 (0.66%) |
| 疼痛 | 0 | 4 (0.19%) | 4 (0.18%) |
| 圧迫感 | 0 | 5 (0.23%) | 5 (0.22%) |
| *口渇 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| 免疫系障害 | 0 | 2 (0.09%) | 2 (0.09%) |
| アナフィラキシーショック | 0 | 2 (0.09%) | 2 (0.09%) |
| 臨床検査 | 4 (2.84%) | 9 (0.42%) | 13 (0.57%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| 血圧低下 | 0 | 2 (0.09%) | 2 (0.09%) |
| 血圧上昇 | 2 (1.42%) | 6 (0.28%) | 8 (0.35%) |
| *好酸球数増加 | 1 (0.71%) | 0 | 1 (0.04%) |
| *総蛋白減少 | 1 (0.71%) | 0 | 1 (0.04%) |
| *白血球数増加 | 1 (0.71%) | 0 | 1 (0.04%) |

| 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 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (0.71%) | 16 (0.75%) | 17 (0.75%) |
| 筋痛 | 0 | 3 (0.14%) | 3 (0.13%) |
| 頸部痛 | 0 | 3 (0.14%) | 3 (0.13%) |
| 肩部痛 | 0 | 3 (0.14%) | 3 (0.13%) |
| 筋緊張 | 0 | 7 (0.33%) | 7 (0.31%) |
| *筋骨格硬直 | 1 (0.71%) | 1 (0.05%) | 2 (0.09%) |
| 神経系障害 | 6 (4.26%) | 25 (1.17%) | 31 (1.36%) |
| 浮動性めまい | 2 (1.42%) | 6 (0.28%) | 8 (0.35%) |
| 頭痛 | 3 (2.13%) | 9 (0.42%) | 12 (0.53%) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 11 (0.52%) | 11 (0.48%) |
| *錯感覚 | 1 (0.71%) | 1 (0.05%) | 2 (0.09%) |
| 傾眠 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| 視野欠損 | 0 | 2 (0.09%) | 2 (0.09%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (2.84%) | 18 (0.84%) | 22 (0.97%) |
| *呼吸困難 | 1 (0.71%) | 1 (0.05%) | 2 (0.09%) |
| *過換気 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| *口腔咽頭痙攣 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| 咽喉頭疼痛 | 0 | 2 (0.09%) | 2 (0.09%) |
| *咽頭不快感 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| 咽喉刺激感 | 2 (1.42%) | 1 (0.05%) | 3 (0.13%) |
| 咽喉絞扼感 | 0 | 10 (0.47%) | 10 (0.44%) |
| *あくび | 1 (0.71%) | 1 (0.05%) | 2 (0.09%) |
| 鼻痛 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| 鼻部不快感 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| 顔面感覚鈍麻 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| 血管障害 | 1 (0.71%) | 10 (0.47%) | 11 (0.48%) |
| 潮紅 | 0 | 5 (0.23%) | 5 (0.22%) |
| 高血圧 | 0 | 3 (0.14%) | 3 (0.13%) |
| レイノー現象 | 0 | 1 (0.05%) | 1 (0.04%) |
| ほてり | 1 (0.71%) | 1 (0.05%) | 2 (0.09%) |

*：「使用上の注意」から予測できない副作用

**：承認前の錯感覚1例は、下層語（LLT）が「顔面の錯感覚」であり、使用上の注意に記載のある副作用として取り扱った。

スマトリブタン（アンプル製剤）は、2023年3月に販売を終了している。

イミグランキット皮下注 3mg :

| 副作用等の種類 | 片頭痛 (N=33) | | | 群発頭痛 (N=33) | | | 片頭痛+群発頭痛 (N=66) | | |
|------------------|---------------|------|-----|----------------|------|------|--------------------|------|-----|
| | 発現件数 | 発現例数 | (%) | 発現件数 | 発現例数 | (%) | 発現件数 | 発現例数 | (%) |
| 全身障害および投与局所様態 | 2 | 2 | 6.1 | 6 | 4 | 12.1 | 8 | 6 | 9.1 |
| 倦怠感 | 1 | 1 | 3.0 | 2 | 2 | 6.1 | 3 | 3 | 4.5 |
| 無力症 | 1 | 1 | 3.0 | 1 | 1 | 3.0 | 2 | 2 | 3.0 |
| 胸部不快感 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 6.1 | 2 | 2 | 3.0 |
| 異常感 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 3.0 | 1 | 1 | 1.5 |
| 胃腸障害 | 1 | 1 | 3.0 | 1 | 1 | 3.0 | 2 | 2 | 3.0 |
| 悪心 | 1 | 1 | 3.0 | 1 | 1 | 3.0 | 2 | 2 | 3.0 |
| 神経系障害 | 1 | 1 | 3.0 | 1 | 1 | 3.0 | 2 | 2 | 3.0 |
| 傾眠 | 1 | 1 | 3.0 | 1 | 1 | 3.0 | 2 | 2 | 3.0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 6.1 | 2 | 2 | 3.0 |
| 息詰まり感 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 3.0 | 1 | 1 | 1.5 |
| 咽頭不快感 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 3.0 | 1 | 1 | 1.5 |
| 心臓障害 | 1 | 1 | 3.0 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 1.5 |
| 動悸 | 1 | 1 | 3.0 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 1.5 |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 3.0 | 1 | 1 | 1.5 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 3.0 | 1 | 1 | 1.5 |

(イミグランキット皮下注 3mg 承認時)

◆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

スマトリプタン（アンプル製剤）：

使用成績調査で、患者の性別、年齢、使用理由、スマトリプタン（アンプル製剤）使用前の頭痛重症度、合併症の有無、併用薬剤の有無及び平均一回投与量別のそれぞれの副作用発現率の検討を行った結果、性別及び使用理由で有意差が認められた¹⁶⁾。

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 | 発現件数 | 発現例数 | (%) | χ^2 検定 |
|------|------|------------|------|------|-----|-------------|
| 性別 | 男 | 621 | 22 | 17 | 2.7 | p=0.0000 |
| | 女 | 1,512 | 192 | 133 | 8.8 | |
| 使用理由 | 片頭痛 | 1,928 | 209 | 145 | 7.5 | p=0.0250 |
| | 群発頭痛 | 199 | 5 | 5 | 2.5 | |
| | その他 | 6 | 0 | 0 | 0.0 | |

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

スマトリプタン（アンプル製剤）は、2023年3月に販売を終了している。

10. 過量投与⁵⁵⁾

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 10 時間、あるいは症状・徴候が持続する限り患者をモニターすること。[16.1.1 参照]

（解説）

海外において、健康成人（n=47）に 16mg まで単回皮下投与しても重篤な副作用は認められていない。本剤には特異的な解毒薬がないので、症状が認められている場合には必要に応じ対症療法を行うこと。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、群発頭痛に対して承認されている用法及び用量は 1 回 3mg を皮下投与、1 日 6mg を超えないこと、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

患者には本剤に添付の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

（解説）

患者が自己注射する際に、本剤の使用説明書に従い投与することが重要であるため記載した。

14. 適用上の注意

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 必ず専用のペン型注入器（イミグランキット皮下注 3mg 用注入器）を用いること。

（解説）

本剤の適切な投与のため、専用のペン型注入器を用いて投与するよう記載した。

14. 適用上の注意

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.2 カートリッジパック上部の封緘シールがはがれている場合、そのシリンジは使用しないこと。

（解説）

使用済みの本剤を誤って再使用しないこと及び一度カートリッジパックから取り出したシリンジの使用を防ぐために記載した。

14. 適用上の注意

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.3 本剤は滅菌済みであるため、カートリッジパックから取り出した後は、速やかに使用すること。

（解説）

カートリッジパックから取り出した後は滅菌が保たれなくなることから記載した。

14. 適用上の注意

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.4 使用済みの本剤を誤って再使用することのないよう注意すること。

（解説）

交差感染、細菌汚染などの危険を防ぐための注意として記載した。

14. 適用上の注意

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.5 本剤は皮下注射のみに使用し、静脈内投与はしないこと。静脈内投与により血管攣縮をおこす可能性がある。

（解説）

海外での臨床試験において静脈内投与により心筋虚血がみられた報告⁴⁵⁾がある。

また、本剤の静脈内投与は皮下投与、経口投与に比し、副作用発現率が明らかに高いことも報告⁴⁵⁾されている。

従って、本剤は血管の攣縮の危険性を増加させるので、必ず皮下注射するようにすること。

万一誤って、静脈内投与した場合には、何らかの症状が残っている間、あるいは少なくとも 10 時間は患者を観察し、症状に応じた治療を行う必要がある⁵⁵⁾。

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。その結果の概略を下表に示した⁵⁶⁾。

スマトリプタンコハク酸塩の一般薬理作用一覧表

| 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、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・循環器系及び自律神経系や平滑筋に対して作用を示さなかった。

(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^{57) 58)}

単回投与毒性 (ラット、イヌ)

| 投与経路 | 動物 | ラット | | LD ₅₀ (mg/kg) |
|------|----|-------|-------|--------------------------|
| | | ♂ | ♀ | イヌ (♂) |
| 皮下 | | 1200 | 1400 | >100 |
| 経口 | | >2100 | >2100 | >500 |
| 静脈内 | | 30.8 | 35.4 | — |

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 6 週間皮下投与試験

ラットに、1.0、9.0、81mg/kg/日を 6 週間皮下投与した。その結果、各用量群で投与中に緊張状態が観察されたが、これは投与検体の有する刺激性によるものと考えられ、81mg/kg/日群で認められた投与中の啼鳴、投与部位の炎症性変化はこの刺激が強く現れたものと判断された。

また、81mg/kg/日群で、投与部位の慢性的傷害と関連すると考えられる血液学的検査の変動、AST 活性の軽度の上昇がみられた。さらに、コレステロールの低下も観察された。これらの変化はいずれも 3 週間の休薬により回復あるいは軽減した。

無毒性量は、9.0mg/kg/日と判断した。

2) イヌ 1 ヶ月間皮下投与試験

イヌに 1.6、3.6、8.0mg/kg/日を 1 ヶ月皮下投与した。その結果、各用量群で投与検体の有する刺激性によるものと考えられる不快症状、本剤の薬理学的作用によるものと考えられる散瞳、耳介及び歯肉の淡赤色化などが観察された。8.0mg/kg/日群では、一時的な体重減少、摂餌量の減少が観察された。無毒性量は 3.6mg/kg/日と判断した。

3) ラット 28 週間皮下投与試験

ラットに 1.0、8.0、64mg/kg/日を 28 週間皮下投与した。その結果、各用量群で投与中あるいは投与後にいくつかの症状が観察されたが、これらはいずれも 6 週間皮下投与試験と同様に投与検体の刺激性及び本剤の薬理学的作用に基づくものであった。

64mg/kg/日群では投与部位の炎症性変化が認められた。

これらの変化はいずれも 50 日間の休薬により回復あるいは軽減した。

無毒性量は、8.0mg/kg/日と判断された。

4) イヌ 6 ヶ月間皮下投与試験

イヌに 1.0、3.5、12mg/kg/日を 6 ヶ月皮下投与した。その結果、各用量群で投与中あるいは投与後にいくつかの症状が観察されたが、これらはいずれも 1 ヶ月間皮下投与試験と同様に、投与検体の刺激性及び本剤の薬理学的作用に基づくものであった。

3.5 及び 12mg/kg/日群で投与初期のみ軽度の体重減少、投与部位の炎症性変化が観察された。

これらの変化は、いずれも 35 日間の休薬により回復あるいは軽減した。

無毒性量は、1.0mg/kg/日と判断された。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び一般生殖能皮下投与試験 (Segment I) ⁵⁹⁾

ラットを用いて 1.0、9.0、60mg/kg/日を、雄については、交配前 10 週間及びそれに続く交配期間終了まで、雌については、交配前 3 週間及び妊娠末期胎児観察動物では妊娠 20 日目 (交尾確認日=妊娠 1 日目) まで、分娩・出生児観察動物ではさらに分娩後 22 日 (分娩確認日=分娩後 1 日) まで、皮下投与した。その結果、60mg/kg/日群を中心に、投与検体の刺激性に基づく一般状態の変化が観察されたが、その生殖能力にはスマトリプタンコハク酸塩投与の影響は認められなかった。また、次世代に対するスマトリプタンコハク酸塩投与の影響はいずれの投与群にも認められなかった。

以上のことから、親動物における一般毒性学的な無毒性量は 9.0mg/kg/日、その生殖能力ならびに次世代に対する無毒性量は 60mg/kg/日と推察された。

2) 胎児の器官形成期皮下投与試験 (Segment II)

a) ラットにおける試験

ラットに、10、20、40、80mg/kg/日を妊娠 7 日目から 18 日目まで皮下投与した。

その結果、母動物では、スマトリプタンコハク酸塩投与各群に投与検体の刺激性に基づく症状が観察され、80mg/kg/日群ではその程度及び発現頻度とも強く、投与部位の損傷も観察された。しかし、その生殖能力にはスマトリプタンコハク酸塩投与の影響はみられなかった。胎児に対する致死作用、発育抑制作用及び催奇形作用はいずれの投与群にも認められなかった。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 40mg/kg/日、その生殖能力ならびに次世代に対する無毒性量は 80mg/kg/日と推察された。

b) ウサギにおける試験

ウサギに 0.5、2.0、8.0mg/kg/日を妊娠 8 日目から 20 日目まで皮下投与した。

その結果、母動物では、2.0mg/kg/日群で体重の減少、8.0mg/kg/日群で一般状態の変化及び体重の減少が認められたが、生殖能力にはスマトリプタンコハク酸塩投与の影響はみられなかった。また、胎児に対する致死作用、発育抑制作用及び催奇形作用はいずれの投与群にも認められなかった。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 0.5mg/kg/日、その生殖能力ならびに次世代に対する無毒性量は 8.0mg/kg/日と推察された。

3) 周産期及び授乳期皮下投与試験 (Segment III) ⁶⁰⁾

ラットに、1.0、9.0、81mg/kg/日を妊娠 18 日目から出産後 22 日目まで皮下投与した。

その結果、母動物では、スマトリプタンコハク酸塩投与各群に投与検体の刺激性に基づく症状が観察され、81mg/kg/日群ではその程度及び発現頻度とも強く、投与部位に損傷も観察されたが、その生殖能力にはスマトリプタンコハク酸塩投与の影響はみられなかった。また、出生児の生後発育、生殖能力ならびに胎児の発生にスマトリプタンコハク酸塩投与の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な無毒性量は 9.0mg/kg/日、その生殖能力ならびに次世代に対する無毒性量は 81mg/kg/日と推察された。

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

2) 抗原性

スマトリプタンコハク酸塩の抗原性をモルモット及びウサギで検討した。モルモットでの試験において、スマトリプタンコハク酸塩の腹腔内連続投与群で全身性アナフィラキシー様反応及び受身皮膚アナフィラキシー様反応がそれぞれ1例ずつ認められた。しかし、これらの反応は異なった個体で認められたもので相関性はなかった。また、再現性及び用量依存性も認められず、さらに、免疫補助剤を用いた他の群では陰性であったことから、この反応は非特異的反応であると考えられた。また、ウサギ血清を用いたモルモット受身皮膚アナフィラキシー反応が、陰性であったことから、スマトリプタンコハク酸塩の抗原性に問題はないものと考えられた。

3) 変異原性

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、いずれも陰性で変異原性を認めなかった。

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：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

20. 取扱い上の注意

本剤には注射針がついているため、誤刺や感染防止に留意し、安全な方法で廃棄すること。

(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

8. 重要な基本的注意

8.4 患者に本剤を交付する際には、使用方法等の患者教育を十分に行い、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明すること。また自己注射後何らかの異常があればすぐに医師の指示を仰ぐよう患者を指導すること。

（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 8.4（解説）参照

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者には本剤に添付の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

（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 14.1（解説）参照

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
0.5mL [1 シリンジ] ×2

7. 容器の材質
注射筒（ガラス）、注射針（ステンレススチール）、ニードルシールド（医療用天然ゴム）、吸子ゴム（クロロブチルゴム）からなるシリンジ

8. 同一成分・同効薬
同一成分薬：イミグラン錠 50、イミグラン点鼻液 20
同 効 薬：ゾルミトリプタン、エレクトリプタン臭化水素酸塩、リザトリプタン安息香酸塩、ナラトリプタン塩酸塩

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
イミグランキット皮下注 3mg 医薬品： 2007 年 10 月 17 日、21900AMX01749
イミグランキット皮下注 3mg 医療機器：
イミグランキット皮下注 3mg 用注入器： 2007 年 10 月 16 日、21900BZX00731000

スマトリプタン（アンプル製剤）は、イミグラン注 3 として 2000 年 1 月 18 日に製造販売承認を取得したが、2023 年 3 月に販売を終了している。

11. 薬価基準収載年月日
イミグランキット皮下注 3mg：2007 年 12 月 21 日

スマトリプタン（アンプル製剤）は、イミグラン注 3 として 2000 年 4 月 14 日に薬価基準収載したが、2023 年 3 月に販売を終了している。

X. 管理的事項に関する項目

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

イミグラン注3

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21年（2009年）12月21日〕

スマトリプタン（アンプル製剤）は、イミグラン注3として2000年1月18日に製造販売承認を取得したが、2023年3月に販売を終了している。

14. 再審査期間

6年（2006年1月17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 番号（9桁） | 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） |
|---------------------|------------|-----------------------|---------------|---------------------|
| イミグランキット 皮下注 3mg | 118233001 | 2160402G1026 | 620006199 | 14987246711125 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) International Headache Society : Cephalalgia. 2018 ; 38 : 1-211.
- 2) Cavazos JE, et al. : Lancet. 1994 ; 343 : 1105-1106.
- 3) 田崎義昭ほか : 臨床医薬. 1993 ; 9 : 1077-1093.
- 4) 田崎義昭ほか : 臨床医薬. 1993 ; 9 : 1095-1106.
- 5) 檀健二郎ほか : 臨床成人病. 1994 ; 24 : 123-130.
- 6) 田崎義昭ほか : 臨床医薬. 1993 ; 9 : 1897-1909.
- 7) 檀健二郎ほか : 臨床成人病. 1994 ; 24 : 251-257.
- 8) 田崎義昭ほか : 臨床医薬. 1993 ; 9 : 1911-1923.
- 9) 坂井文彦ほか : 臨床医薬. 2000 ; 16 : 283-300.
- 10) 坂井文彦ほか : 臨床医薬. 2000 ; 16 : 301-323.
- 11) 福内靖男ほか : 臨床医薬. 2008 ; 24 : 809-824.
- 12) 海老原昭夫ほか : 臨床医薬. 1993 ; 9 : 767-776.
- 13) Caekebeke JFV, et al. : Neurology. 1992 ; 42 : 1522-1526.
- 14) Mathew NT, et al. : Arch Neurol. 1992 ; 49 : 1271-1276.
- 15) Ekblom K, et al. : Cephalalgia. 1992 ; 12 : 254-256.
- 16) 竹島多賀夫ほか : 診断と治療. 2006 ; 94 : 2149-2168.
- 17) Connor HE, et al. : Br J Pharmacol. 1989 ; 96 : 379-387.
- 18) Parsons AA, et al. : Br J Pharmacol. 1989 ; 96 : 434-440.
- 19) Jansen I, et al. : Cephalalgia. 1992 ; 12 : 202-205.
- 20) Humphrey PPA, et al. : Serotonin: Molecular Biology, Receptors and Functional Effects. Basel : Birkhauser Verlag, 1991 ; 421-429.
- 21) 後藤好史ほか : 基礎と臨床. 1993 ; 27 : 3609-3630.
- 22) Goadsby PJ, et al. : Ann Neurol. 1993 ; 33 : 48-56.
- 23) McCarthy BG, et al. : Headache. 1989 ; 29 : 420-422.
- 24) 後藤好史ほか : 基礎と臨床. 1993 ; 27 : 3593-3607.
- 25) Humphrey PPA, et al. : Br J Pharmacol. 1988 ; 94 : 1123-1132.
- 26) Connor HE, et al. : Eur J Pharmacol. 1989 ; 161 : 91-94.
- 27) Buzzi MG, et al. : Neuropharmacology. 1991 ; 30 : 1193-1200.
- 28) Scott AK, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1991 ; 32 : 581-584.
- 29) Van Hecken AM, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1992 ; 34 : 82-84.
- 30) Lacey LF, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1995 ; 47 : 543-548.
- 31) Gutterman DL, et al. : Cephalalgia. 1989 ; 9 (Suppl.10) : 412-413.
- 32) Plosker GL, et al. : Drugs. 1994 ; 47 : 622-651.
- 33) 江角凱夫ほか : 基礎と臨床. 1993 ; 27 : 3063-3087.
- 34) Schenker S, et al. : Proc Soc Exp Biol Med. 1995 ; 210 : 213-220.
- 35) Wojnar-Horton RE, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1996 ; 41 : 217-221.
- 36) Tarbit MH, et al. : Biochem Pharmacol. 1994 ; 47 : 1253-1257.
- 37) Fowler PA, et al. : Eur Neurol. 1991 ; 31 : 291-294.
- 38) Abrahamsen B, et al. : Ugeskr Laeger. 1992 ; 154 : 3602-3603.
- 39) Willett F, et al. : BMJ. 1992 ; 304 : 1415.
- 40) Castle WM, et al. : BMJ. 1992 ; 305 : 117-118.
- 41) Williams P, et al. : Cephalalgia. 1997 ; 17 : 408.
- 42) Bodner RA, et al. : Neurology. 1995 ; 45 : 219-223.
- 43) Ottervanger JP, et al. : Lancet. 1993 ; 341 : 861-862.
- 44) Ottervanger JP, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1994 ; 47 : 305-309.

- 45) Brown EG, et al. : Eur Neurol. 1991 ; 31 : 339-344.
- 46) Blau JN : Cephalalgia. 1991 ; 11 : 229-231.
- 47) Jansen WB, et al. : Intensivmedizin und Notfallmedizin. 1994 ; 31 : 353.
- 48) Munera PA : J Child Adolesc Psychopharmacol. 2002 ; 12 : 275-276.
- 49) Curran S, et al. : Drug Safety. 1998 ; 18 : 125-133.
- 50) Mathew NT, et al. : Cephalalgia. 1996 ; 16 : 323-327.
- 51) 西嶋康一ほか : 臨床精神医学. 1997 ; 26 : 339-348.
- 52) Curtin T, et al. : BMJ. 1992 ; 305 : 713-714.
- 53) Laine K, et al. : Headache. 1999 ; 39 : 511-512.
- 54) O'Connor P, et al. : Neurology. 1995 ; 45 : 2274-2276.
- 55) PDR54版. 2000 ; 1195-1199.
- 56) 島田瞭ほか : 実中研・前臨床研究報. 1993 ; 19 : 107-148.
- 57) 内海啓介ほか : 薬理と治療. 1993 ; 21 : 2059-2064.
- 58) 小林和雄ほか : 薬理と治療. 1993 ; 21 : 2065-2070.
- 59) Fluck PA, et al. : 薬理と治療. 1994 ; 22 : 3831-3847.
- 60) Secker RC, et al. : 薬理と治療. 1994 ; 22 : 3863-3875.

2. その他の参考文献

[片頭痛、群発頭痛の診断基準]

International Headache Society : Cephalalgia. 1988 ; 8 (Suppl 7) . , Cephalalgia. 2004 ; 24 (Suppl 11) . , Cephalalgia. 2018 ; 38.

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 : 国際頭痛分類第2版 (ICHD-II), 日本頭痛学会誌. 2004 ; 31.

[薬剤の使用過多による頭痛の診断基準]

International Headache Society : Cephalalgia. 2018 ; 38.

[5-HT₁受容体の分類]

Saxena PR, et al. : Trends Pharmacol Sci. 1998 ; 19 : 311-316.

[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 : 183-187.

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

注射液（推奨用量 6mg）は、1991 年 4 月ニュージーランドで初めて承認が取得されて以来、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

○群発頭痛

用法及び用量

片頭痛及び群発頭痛発作の頭痛発現時に、通常、成人にはスマトリプタンとして 1 回 3mg を皮下投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

ただし、1 回 3mg、1 日 6mg を超えないこと。

〈片頭痛〉

1 回の頭痛発作において、初回投与で頭痛が軽減した場合には、24 時間以内に起こった次の発作に対して追加投与することができるが、2 回の投与の間には少なくとも 1 時間の間隔をおくこと。

〈群発頭痛〉

1 日 2 回の発作に投与することができるが、2 回の投与の間には少なくとも 1 時間の間隔をおくこと。

| 国名 | 販売名 | 承認年月 | 含量 (シリンジ) | 効能効果 | 用法・用量 |
|----|--|----------------|-----------------|-------------|--|
| 英国 | Imigran Injection Imigran Subject | 1991 年 8 月 | <u>6mg</u> | 片頭痛 群発頭痛 | 片頭痛 <u>1 回 6mg</u> を皮下投与する。初回投与で効果が得られない場合、同一の発作に 2 回目の投与をしてはならない。このような場合は、パラセタモール、アセチルサリチル酸、または非ステロイド性抗炎症薬で治療できる。スマトリプタンはその後の発作に対して投与可能である。初回の投与で効果が得られたものの、症状が再発した場合は、初回投与後 1 時間が経過していれば、24 時間以内にさらに 1 回追加投与してもよい。24 時間以内の最大投与量は、 <u>6mg 2 回 (12mg)</u> である。 群発頭痛 <u>1 回 6mg</u> を皮下投与する。24 時間以内の最大投与量は、 <u>6mg 2 回 (12mg)</u> である。2 回の投与の間には、1 時間以上おくこと。 |
| 米国 | IMITREX Injection IMITREX STATdose System | 1992 年 12 月 | <u>4mg, 6mg</u> | 片頭痛 群発頭痛 | 片頭痛及び群発頭痛発現時の最大単回推奨用量は皮下投与で <u>6mg</u> である。片頭痛治療において、副作用により用量が限定される場合は、 <u>低用量 (4mg)</u> を投与すること。群発頭痛治療において、低用量での有効性は確立していない。24 時間以内に投与できる最大投与量は、 <u>6mg 2 回</u> だが、2 回の投与の間には最低 1 時間が経過していること。初回投与で頭痛が軽減した場合にのみ 2 回目の <u>6mg</u> 投与を考慮すべきである。 |

_____ 部は、本邦の承認事項と異なる。

(2023 年 4 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³⁵⁾ (外国人データ)。

| 出典 | 記載内容 |
|-------------------------|--|
| 英国の SPC (2020年9月改訂版) | <p>Pregnancy 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>Breast-feeding 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> |
| 米国の添付文書 (2023年2月改訂版) | <p>Pregnancy Risk Summary 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>Lactation Risk Summary Sumatriptan is excreted in human milk following subcutaneous administration. 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 injection and any potential adverse effects on the breastfed infant from sumatriptan or from the underlying maternal condition.</p> |

| | 分類 |
|---|----------------|
| オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) | B3 (2023年4月現在) |

参考：分類の概要

オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines 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

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

| 出典 | 記載内容 |
|-------------------------|---|
| 英国の SPC (2020年9月改訂版) | Children and Adolescents (under 18 years of age): Sumatriptan Injection is not recommended for use in children and adolescents due to insufficient data on safety and efficacy. |
| 米国の添付文書 (2023年2月改訂版) | Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. IMITREX injection is not recommended for use in patients younger than 18 years of age. |

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)14987246711125

(イミグランキット皮下注3mg)

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