

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

5-HT_{1B/1D}受容体作動型片頭痛治療剤

リザトリプタン安息香酸塩口腔内崩壊錠

リザトリプタンOD錠 10mg「アメル」

Rizatriptan OD Tablets 「AMEL」

剤形	素錠
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、リザトリプタン安息香酸塩 14.53mg（リザトリプタンとして10mg）を含有する。
一般名	和名：リザトリプタン安息香酸塩（JAN） 洋名：Rizatriptan Benzoate（JAN）
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載年月日・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017年2月15日 薬価基準収載年月日：2017年6月16日 販売開始年月日：2017年6月16日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2023年10月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、I Fと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A の医療用医薬品情報検索の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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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利用者自らが内容を充実させ、I F 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、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I F を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いただきたい。I F は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I F を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	11
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	11
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	11
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1		13
6. RMPの概要	2	2. 薬理作用	13
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	14
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	14
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	17
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	17
5. 化学名(命名法)又は本質	3	5. 分布	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 代謝	18
III. 有効成分に関する項目	5	7. 排泄	18
1. 物理化学的性質	5	8. トランスポーターに関する情報	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	9. 透析等による除去率	18
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	10. 特定の背景を有する患者	19
IV. 製剤に関する項目	6	11. その他	19
1. 剤形	6	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	20
2. 製剤の組成	6	1. 警告内容とその理由	20
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	2. 禁忌内容とその理由	20
4. 力価	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20
5. 混入する可能性のある夾雑物	7		20
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20
7. 調製法及び溶解後の安定性	8		20
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	5. 重要な基本的注意とその理由	20
9. 溶出性	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
10. 容器・包装	10	7. 相互作用	22
11. 別途提供される資材類	10	8. 副作用	23
12. その他	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
V. 治療に関する項目	11	10. 過量投与	25
1. 効能又は効果	11	11. 適用上の注意	25
2. 効能又は効果に関連する注意	11	12. その他の注意	25

IX. 非臨床試験に関する項目	26
1. 薬理試験.....	26
2. 毒性試験.....	26
X. 管理的事項に関する項目	27
1. 規制区分.....	27
2. 有効期間.....	27
3. 包装状態での貯法.....	27
4. 取扱い上の注意.....	27
5. 患者向け資材.....	27
6. 同一成分・同効薬.....	27
7. 国際誕生年月日.....	27
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日.....	27
9. 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.....	27
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	28
11. 再審査期間.....	28
12. 投薬期間制限に関する情報.....	28
13. 各種コード.....	28
14. 保険給付上の注意.....	28
X I . 文献	29
1. 引用文献.....	29
2. その他の参考文献.....	29
X II . 参考資料	30
1. 主な外国での発売状況.....	30
2. 海外における臨床支援情報.....	30
X III . 備考	31
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	31
2. その他の関連資料.....	32

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リザトリプタンは、トリプタン系の片頭痛治療薬である。

リザトリプタン OD 錠 10mg 「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 17 年 3 月 31 日薬食発第 0331015 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 29 年 2 月に承認を取得して同年 6 月に上市した。

2. 製品の治療学的特性

(1) リザトリプタンは、頭蓋血管に存在する 5-HT_{1B} 受容体に作用し、片頭痛発作時に拡張すると考えられている脳外の頭蓋内動脈を選択的に収縮させる。また、三叉神経に存在する末梢及び中枢抑制性 5-HT_{1D} 受容体に作用し、各種ペプチド(サブスタンス P、カルシトニン遺伝子関連ペプチド等)の放出を妨げ、血管拡張、硬膜の炎症、中枢性疼痛の伝達を抑制すると思われる。リザトリプタンは、これらの作用により片頭痛を改善すると考えられている^{1~6)}。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)

(2) 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、不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状、頻脈(WPW 症候群における)、てんかん様発作、血管浮腫、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、呼吸困難、失神、薬剤の使用過多による頭痛があらわれることがある。(「VIII.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

(1) ペパーミント風味の香料を使用した口腔内崩壊錠である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リザトリプタン OD 錠 10mg 「アメル」

(2) 洋名

Rizatriptan OD Tablets 「AMEL」

(3) 名称の由来

本剤の一般名「リザトリプタン安息香酸塩」、口腔内崩壊錠を示す「OD」、共和薬品工業(株)の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

リザトリプタン安息香酸塩(JAN)

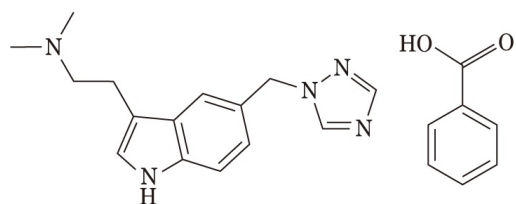
(2) 洋名(命名法)

Rizatriptan Benzoate (JAN)

(3) ステム(s t e m)

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：C₁₅H₁₉N₅・C₇H₆O₂

分子量：391.47

5. 化学名(命名法)又は本質

N,N-Dimethyl-2- [5- (1-*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl) -1-*H*-indol-3-yl] ethanamine benzoate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	日局表現
水 メタノール	やや溶けやすい
エタノール(95)	やや溶けにくい

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

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

錠剤(素錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
リザトリプタン OD 錠 10mg 「アメル」	素錠	 直径：約 9.0 mm 厚さ：約 2.5 mm 質量：約 200.0 mg	RZT 10 /OD アメル
	白色		

味：ペパーミント風味の香料を使用している。

(3) 識別コード

IV.1.(2) 参照

錠剤本体に表示。

(4) 製剤の物性

硬度：2.0 kgf (19.6 N) 以上

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	リザトリプタン OD 錠 10mg 「アメル」
有効成分	1 錠中、リザトリプタン安息香酸塩 14.53mg (リザトリプタンとして 10mg) を含有する。
添加剤	D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、リン酸水素カルシウム水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、スクラロース、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、香料、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

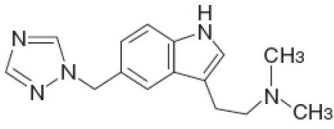
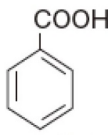
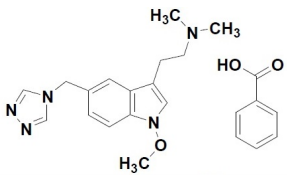
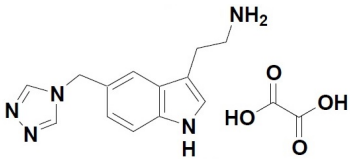
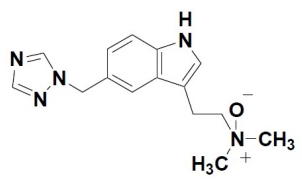
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

混在が予想される類縁物質は以下のものである。

	構造式	相対保持時間	由来
リザトリプタン		1.00	有効成分
安息香酸		0.20	—
類縁物質 A		0.80	合成過程
類縁物質 B		0.76	合成過程
類縁物質 C		0.38	分解物 (N-酸化体)

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験での安定性⁷⁾

リザトリプタン OD 錠 10mg 「アメル」

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃、 75±5%RH	ブリスター包装	6ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、定量法	規格内

※ブリスター包装：アルミニウム・ポリ塩化ビニルラミネートフィルム

(2) 無包装下の安定性⁸⁾

リザトリプタン OD 錠 10mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25℃、60%RH、 60万lx・hr (光)	気密容器	1000lx、 25日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性⁹⁾

(1) 溶出挙動における類似性

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号)」に基づき、リザトリプタンOD錠10mg「アメル」及びマクサルトRPD錠10mg(標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

判定基準：

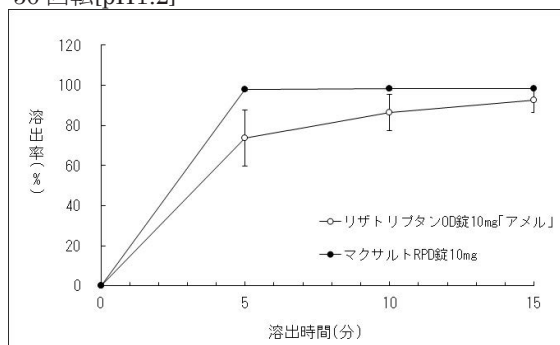
回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH4.0 pH6.8 水	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出する。

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

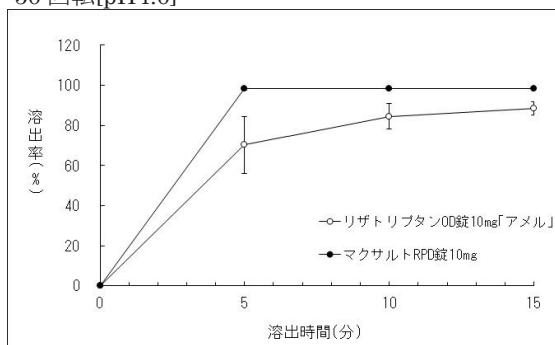
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線(n=12 ; mean±S.D.)

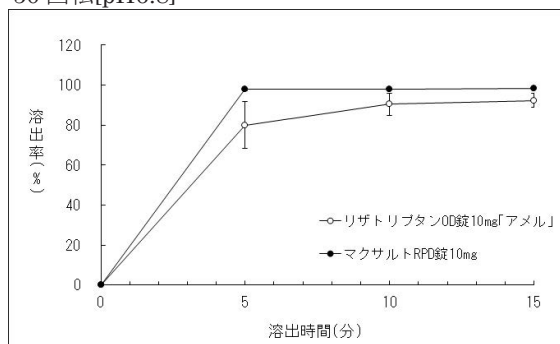
50回転[pH1.2]



50回転[pH4.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]

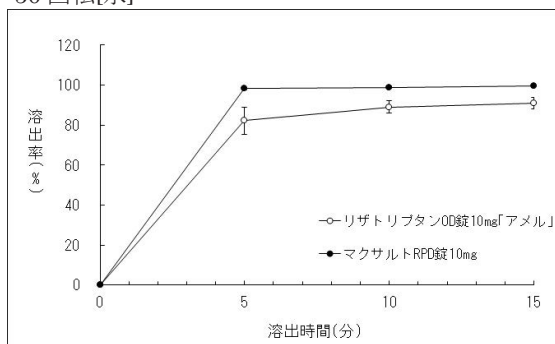


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	98.3	92.5	適合
		pH4.0	85%以上	15分	98.5	88.7	適合
		pH6.8	85%以上	15分	98.2	92.4	適合
		水	85%以上	15分	99.5	90.9	適合

(2) 溶出規格

日本薬局方一般試験法 溶出試験法パドル法に基づき試験を実施し、以下の溶出規格に適合していることが確認されている。

表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
10mg	50rpm	水	15分	75%以上

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

12錠[6錠(ブリスター)×2]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ブリスター包装 : アルミニウム・ポリ塩化ビニルアルミネートフィルム

ブリスターサイズ : 6錠シート 42×85.3 (mm)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

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診断基準¹⁰⁾により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と診断が確定された場合にのみ使用すること。特に次のような患者は、クモ膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるため、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。

- ・ 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、片頭痛に通常みられる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはリザトリプタンとして1回10mg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、追加投与することができるが、前回の投与から2時間以上あけること。

ただし、1日の総投与量を20mg以内とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 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 本剤は片頭痛の頭痛発現時に限り使用し、予防的に投与しないこと。

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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

トリプタン系薬剤：スマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン臭化水素酸塩、ナラトリプタン塩酸塩 等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

リザトリプタンは、頭蓋血管に存在する 5-HT_{1B} 受容体に作用し、片頭痛発作時に拡張すると考えられている脳外の頭蓋内動脈を選択的に収縮させる。また、三叉神経に存在する末梢及び中枢抑制性 5-HT_{1D} 受容体に作用し、各種ペプチド(サブスタンス P、カルシトニン遺伝子関連ペプチド等)の放出を妨げ、血管拡張、硬膜の炎症、中枢性疼痛の伝達を抑制すると思われる。リザトリプタンは、これらの作用により片頭痛を改善すると考えられている^{1~6)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度¹¹⁾

リザトリプタン OD 錠 10mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、リザトリプタン OD 錠 10mg 「アメル」又はマクサルト RPD 錠 10mg (標準製剤)を健康成人男子に水あり又は水なしで単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。初めの 2 泊 3 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 7 日間以上とした。
投与条件	【水なし】 健康成人男子 15 例(1 群 7 例、8 例)に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にリザトリプタンとして 10 mg 含有するリザトリプタン OD 錠 10mg 「アメル」1 錠又はマクサルト RPD 錠 10mg 1 錠を、水なしで唾液とともに単回経口投与した。 【水あり】 健康成人男子 14 例(1 群 7 例)に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にリザトリプタンとして 10 mg 含有するリザトリプタン OD 錠 10mg 「アメル」1 錠又はマクサルト RPD 錠 10mg 1 錠を、150 mL の水とともに単回経口投与した。
採血時点	投与前、投与後 20 分、40 分、1、1.5、2、3、4、6、8 及び 12 時間の 11 時点とした。
分析法	LC/MS/MS 法

水なし投与試験

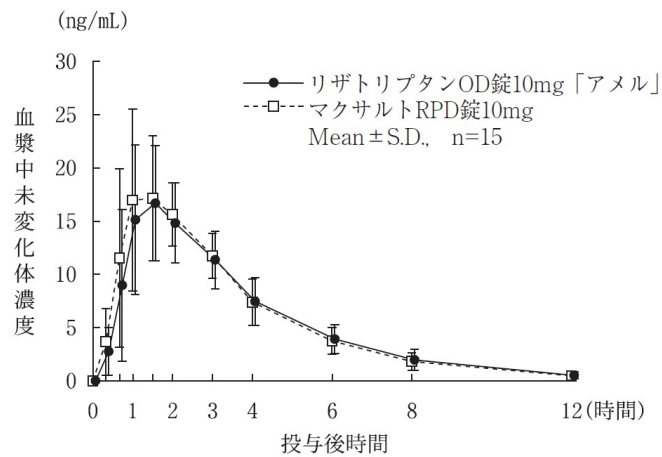
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₁₂₎ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
リザトリプタン OD 錠 10mg 「アメル」	66.82±13.31	19.01±5.88	1.54±0.56	2.03±0.43
マクサルト RPD 錠 10mg	68.93±15.96	20.39±6.50	1.51±0.58	2.01±0.43

(Mean±S.D.,n=15)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→12)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(0.97)$	$\log(0.94)$
90%信頼区間	$\log(0.94) \sim \log(1.01)$	$\log(0.85) \sim \log(1.03)$



水あり投与試験

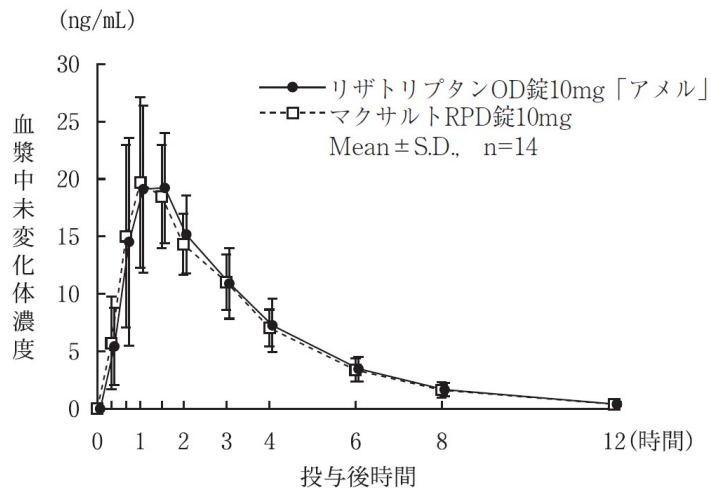
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→12) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
リザトリプタン OD錠 10mg 「アメル」	69.99 ± 15.72	21.98 ± 7.09	1.27 ± 0.43	1.96 ± 0.31
マクサルト RPD錠 10mg	68.99 ± 12.75	21.23 ± 6.58	1.24 ± 0.43	1.91 ± 0.29

(Mean ± S.D., n=14)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→12)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(1.00)$	$\log(1.03)$
90%信頼区間	$\log(0.96) \sim \log(1.05)$	$\log(0.95) \sim \log(1.12)$



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

該当資料なし

併用薬の影響

1) モクロベミド

A 型 MAO 阻害薬 (モクロベミド：国内未承認) 150mg を健康成人に 1 日 3 回 4 日間反復経口投与し、4 日目にリザトリプタン 10mg 錠を単回経口投与したとき、モクロベミド併用時のリザトリプタン未変化体の AUC 及び Cmax は非併用時のそれぞれ 2.19 倍及び 1.41 倍、N-脱メチル体ではそれぞれ 5.34 倍及び 2.64 倍となった¹²⁾ (外国人データ)。

2) プロプラノロール塩酸塩

プロプラノロール塩酸塩 120mg を健康成人に 7.5 日 12 時間毎に反復経口投与し、7 又は 8 日目にリザトリプタン 10mg 錠を単回経口投与したとき、プロプラノロール塩酸塩併用時のリザトリプタンの AUC 及び Cmax は非併用時のそれぞれ 1.67 倍及び 1.75 倍となった¹³⁾ (外国人データ)。

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) 消失速度定数¹¹⁾

水なし：0.3545±0.0666 (hr⁻¹)

水あり：0.3614±0.0597 (hr⁻¹)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考：ラット〉

動物実験(ラット)で経口投与後に乳汁中への移行が報告されている。

(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

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

リザトリプタンの主要代謝経路は、A型MAOによる酸化的脱アミノ化であり、薬理学的に不活性なインドール酢酸体を生成する¹⁴⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

活性代謝物あり

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析中の患者への投与は禁忌である。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス 10~60 mL/min/1.73 m²)にリザトリプタン 5mg 液剤を経口投与^{注)}したとき、未変化体の AUC は健康成人と比較して差が認められなかった¹⁵⁾。透析患者における AUC は健康成人に比べ 44%増加した(外国人データ)。

(2) 肝機能障害患者

軽度から中等度の肝機能障害患者にリザトリプタン 5mg 錠を経口投与^{注)}した後の薬物動態を健康成人と比較した¹⁶⁾。

経口投与後の未変化体の血漿中濃度は軽度の肝機能障害患者と健康成人とで差は認められなかった。中等度の肝機能障害患者では健康成人と比較して未変化体の血漿中濃度は約 30%増加した。*N*-脱メチル体の血漿中濃度は、健康成人に比べ肝機能障害患者で有意に低下した(外国人データ)。

11. その他

該当資料なし

注)本剤の承認された1回の用法・用量は「10mg を経口投与」であり、1日の総投与量は「20mg 以内」である。

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
- 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。]
- 2.3 脳血管障害や一過性脳虚血発作の既往のある患者[脳血管障害や一過性脳虚血発作があらわれることがある。]
- 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。]
- 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。]
- 2.6 重度の肝機能障害を有する患者[9.3.1 参照]
- 2.7 血液透析中の患者[9.2.1、16.6.1 参照]
- 2.8 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]
- 2.9 モノアミン酸化酵素阻害剤(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 参照]
- 2.10 プロプラノロール塩酸塩を投与中の患者[10.1 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。このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.2 参照]
- 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。

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」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¹⁰⁾。[11.1.9 参照]

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

9.1.2 てんかんあるいは痙攣を起こしやすい器質的脳疾患のある患者

てんかん様発作が発現したとの報告がある。[11.1.4 参照]

9.1.3 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。

9.1.4 ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群(WPW 症候群)又は他の心臓副伝導路と関連した不整脈のある患者

WPW 症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈が発現したとの報告がある。[11.1.3 参照]

9.1.5 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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 血液透析中の患者

投与しないこと。透析患者に本剤を投与したとき、健康成人に比べ AUC が増加したとの報告がある(外国人データ)。[2.7、16.6.1 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

投与しないこと。本剤は主に肝臓で代謝されるので、重度の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、16.6.2 参照]

9.3.2 肝機能障害患者(重度の肝機能障害患者を除く)

外国において、健康成人と比較して中等度の肝機能障害患者では、本剤の AUC と Cmax が増加する傾向が報告されている。[16.6.2 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

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

(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。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(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
エルゴタミン製剤 エルゴタミン酒石酸塩・無水カ フェイン・イソプロピルアンチ ピリン(クリアミン) エルゴタミン誘導体含有製剤 ジヒドロエルゴタミンメシル酸 塩(ジヒデルゴット) エルゴメトリンマレイン酸塩(エル ゴメトリンマレイン酸塩「F」) メチルエルゴメトリンマレイン 酸塩(メテルギン) [2.8 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 スマトリプタンコハク酸塩(イミグラン) ゾルミトリプタン(ゾーミック) エレトリプタン臭化水素酸塩(レルパックス) ナラトリプタン塩酸塩(アマージ) [2.8 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 [2.9、16.4.1、16.7.1 参照]	本剤及び活性代謝物の消失半減期(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。	A 型 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ある。
プロプラノロール塩酸塩(インデラル) [2.10、16.4.1、16.7.2 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)が増加するので、プロプラノロールを投与中あるいは投与中止から次の期間が経過していない患者には本剤を投与しないこと。 錠剤：24 時間、 徐放製剤：48 時間	両薬剤の代謝には A 型 MAO が関与するため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ある。

(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剤 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等 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 ミルナシプラン塩酸塩	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。5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬との併用により、セロトニン作用が増強する可能性が考えられる。

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)

11.1.2 虚血性心疾患様症状(頻度不明)

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、胸痛、胸部圧迫感等の一過性の症状(強度で咽喉頭部に及ぶ場合がある)があらわれることがある。このような症状が虚血性心疾患によると思われる場合には、以後の投与を中止し、虚血性心疾患の有無を調べるための適切な検査を行うこと。[8.1、9.1.1 参照]

11.1.3 頻脈(WPW 症候群における)(頻度不明)

WPW 症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈の報告がある。[9.1.4 参照]

11.1.4 てんかん様発作(頻度不明)

[9.1.2 参照]

11.1.5 血管浮腫(頻度不明)

顔面、舌、咽頭等の浮腫があらわれることがある。

11.1.6 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)(頻度不明)

11.1.7 呼吸困難(頻度不明)

11.1.8 失神(頻度不明)

11.1.9 薬剤の使用過多による頭痛(頻度不明)

[8.3 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
全身症状		倦怠感、脱力、胸痛、冷感	無力症・疲労
循環器		動悸	頻脈、高血圧
消化器		悪心、嘔吐、下痢、口内乾燥、口渇、腹痛	消化不良
筋・骨格系		硬直	頸部痛、局所性重圧感、局所性絞扼感、筋力低下、顔面痛
精神神経系	傾眠(7.7%)	めまい、感覚減退、錯感覚、知覚過敏	頭痛、精神明瞭性の減退、不眠症、振戦、運動失調、神経過敏、失見当識、多幸症
呼吸器		鼻乾燥	咽頭不快感、喘鳴
皮膚		蕁麻疹、そう痒症	潮紅、発汗、発疹
肝臓		肝機能異常(ALT 上昇、AST 上昇等)	
その他		CK 上昇、光視症、頻尿、食欲減退	霧視、ほてり、温感、味覚異常

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 症状

過量投与の主な症状は、傾眠、めまい、高血圧又は他の血管収縮の徴候を含む心・血管系の事象である。その他に、嘔吐、徐脈、失神、アトロピン反応性の3度房室ブロック、失禁が起きる可能性がある。

13.2 処置

本剤を過量に投与した場合は、胃洗浄及び活性炭による吸着を行い、12時間以上は症状及び心電図のモニタリングを行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 ブリスター包装の薬剤はブリスター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洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

14.1.2 ブリスターシートを乾いた手で剥がして、本剤を取り出し服用する。

14.1.3 本剤を舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

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：リザトリプタン安息香酸塩 劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり : 有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：マクサルト錠 10mg、マクサルト RPD 錠 10mg

同効薬 : スマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレクトリプタン臭化水素酸塩、ナラトリプタン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

1998年1月21日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リザトリプタン OD 錠 10mg 「アメル」	2017年2月15日	22900AMX00212	2017年6月16日	2017年6月16日

9. 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

10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11.再審査期間

該当しない

12.投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13.各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
リザトリプタン OD 錠 10mg 「アメル」	2160006F2014	2160006F2049	125625301	622562501

14.保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

1. 引用文献

- 1) Longmore, J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1998 ; 46 : 577-582 (PMID : 9862247)
- 2) Ferro, A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1995 ; 40 : 245-251 (PMID : 8527286)
- 3) Longmore, J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1996 ; 42 : 431-441 (PMID : 8904614)
- 4) Longmore, J. et al. : Funct. Neurol. 1997 ; 12 : 3-9 (PMID : 9127118)
- 5) Williamson, D.J. et al. : Eur. J. Pharmacol. 1997 ; 328 : 61-64 (PMID : 9203569)
- 6) Cumberbatch, M.J. et al. : Eur. J. Pharmacol. 1997 ; 328 : 37-40 (PMID : 9203565)
- 7) 社内資料 : 安定性試験
- 8) 社内資料 : 安定性試験(無包装)
- 9) 社内資料 : 溶出試験
- 10) Headache Classification Committee of the International Headache Society : Cephalalgia. 2018 ; 38 : 1-211 (PMID : 29368949)
- 11) 社内資料 : 生物学的同等性試験[OD錠 10mg]
- 12) van Haarst, A.D. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1999 ; 48 : 190-196 (PMID : 10417495)
- 13) Goldberg, M.R. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2001 ; 52 : 69-76 (PMID : 11453892)
- 14) 動物における成績_代謝_ヒト肝における代謝_代謝酵素の同定(マクサルト錠/RPD錠 : 2003年7月17日承認、申請資料概要へ.2. (3))
- 15) 腎機能不全患者における薬物動態_外国臨床試験(マクサルト錠/RPD錠 : 2003年7月17日承認、申請資料概要へ.3. (4))
- 16) 肝機能不全患者における薬物動態_外国臨床試験(マクサルト錠/RPD錠 : 2003年7月17日承認、申請資料概要へ.3. (5))

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

リザトリプタンOD錠 10mg「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、28日間までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・開放)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	14日目	28日目
性状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし	変化なし
定量法 ^{※1}	95.0～105.0%	100.0	100.4	99.3

※1.3回の平均値(%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第4版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部客員教授)、梶じほう、2020)を参考にした。

使用器具：

経管栄養用カテーテル(8 Fr.チューブ)

ガストロボタンフィーディングチューブ(18 Fr.チューブ)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

リザトリプタン OD 錠 10mg 「アメル」：水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブ及び18 Fr.チューブを通過した。

2. その他の関連資料

該当資料なし