

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998年9月）に準拠して作成



剤形	錠剤（素錠）
規格・含量	1錠中ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩（日局）1.0mgを含有
一般名	和名：ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩（JAN） 洋名：Dihydroergotamine Mesilate（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3月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年6月15日（販売名変更による） 発売年月日：1978年4月5日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売： ノバルティス ファーマ株式会社
担当者の連絡先・電話番号・FAX番号	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL 0120-003-293 受付時間：月～金 9：00～17：30 医療関係者向けホームページ http://www.novartis.co.jp/

®：登録商標

本IFは2015年3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ページ <http://www.info.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

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

2. IF とは

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

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

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

4. IF の利用にあたって

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

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

目次

I. 概要に関する項目	1	(4) 検証的試験	6
I-1 開発の経緯	1	1) 無作為化平行用量反応試験	6
I-2 製品の特徴及び有用性	1	2) 比較試験	6
II. 名称に関する項目	2	3) 安全性試験	6
II-1 販売名	2	4) 患者・病態別試験	6
(1) 和名	2	(5) 治療の使用	6
(2) 洋名	2	1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験	6
(3) 名称の由来	2	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	6
II-2 一般名	2	VI. 薬効薬理に関する項目	7
(1) 和名 (命名法)	2	VI-1 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	7
(2) 洋名 (命名法)	2	VI-2 薬理作用	7
II-3 構造式又は示性式	2	(1) 作用部位・作用機序	7
II-4 分子式及び分子量	2	(2) 効力を裏付ける試験成績	7
II-5 化学名 (命名法)	2	VII. 薬物動態に関する項目	8
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	VII-1 血中濃度の推移・測定法	8
II-7 CAS登録番号	2	(1) 治療上有効な血中濃度	8
III. 有効成分に関する項目	3	(2) 最高血中濃度到達時間	8
III-1 有効成分の規制区分	3	(3) 通常用量での血中濃度	8
III-2 物理化学的性質	3	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	8
(1) 外観・性状	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ	8
(2) 溶解性	3	(1) 吸収速度定数	8
(3) 吸湿性	3	(2) バイオアベイラビリティ	8
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3	(3) 消失速度定数	8
(5) 酸塩基解離定数	3	(4) クリアランス	8
(6) 分配係数	3	(5) 分布容積	8
(7) その他の主な示性値	3	(6) 血漿蛋白結合率	8
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	3	VII-3 吸収	8
III-4 有効成分の確認試験法	3	VII-4 分布	9
III-5 有効成分の定量法	3	(1) 血液-脳関門通過性	9
IV. 製剤に関する項目	4	(2) 胎児への移行性	9
IV-1 剤形	4	(3) 乳汁への移行性	9
(1) 剤形の区別、規格及び性状	4	(4) 髄液への移行性	9
(2) 製剤の物性	4	(5) その他の組織への移行性	9
(3) 識別コード	4	VII-5 代謝	9
IV-2 製剤の組成	4	(1) 代謝部位及び代謝経路	9
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	4	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	9
(2) 添加物	4	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	9
IV-3 製剤の各種条件下における安定性	4	(4) 代謝物の活性の有無	9
IV-4 混入する可能性のある夾雑物	4	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	9
IV-5 溶出試験	5	VII-6 排泄	9
IV-6 製剤中の有効成分の確認試験	5	(1) 排泄部位	9
IV-7 製剤中の有効成分の定量法	5	(2) 排泄率	9
IV-8 力価	5	(3) 排泄速度	9
IV-9 容器の材質	5	VII-7 透析等による除去率	9
IV-10 その他	5	(1) 腹膜透析	9
V. 治療に関する項目	6	(2) 血液透析	9
V-1 効能又は効果	6	(3) 直接血液灌流	9
V-2 用法及び用量	6	VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	10
V-3 臨床成績	6	VIII-1 警告内容とその理由	10
(1) 臨床効果	6	VIII-2 禁忌内容とその理由	10
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	6		
(3) 探索的試験：用量反応探索試験	6		

VIII-3	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	10	(2)反復投与毒性試験	15
VIII-4	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	10	(3)生殖発生毒性試験	15
VIII-5	慎重投与内容とその理由	10	(4)その他の特殊毒性	15
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	11	X. 取扱い上の注意等に関する項目	16
VIII-7	相互作用	11	X-1 有効期間又は使用期限	16
	(1)併用禁忌とその理由	11	X-2 貯法・保存条件	16
	(2)併用注意とその理由	12	X-3 薬剤取扱い上の注意点	16
VIII-8	副作用	12	X-4 承認条件	16
	(1)副作用の概要	12	X-5 包装	16
	1)重大な副作用	12	X-6 同一成分・同効薬	16
	2)その他の副作用	12	X-7 国際誕生年月日	16
	(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	13	X-8 製造販売承認年月日及び承認番号	16
	(3)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	13	X-9 薬価基準収載年月日	16
	(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	13	X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	16
VIII-9	高齢者への投与	13	X-11 長期投与の可否	16
VIII-10	妊娠、産婦、授乳婦等への投与	13	X-12 厚生省薬価基準収載の医薬品コード	16
VIII-11	小児等への投与	13	X-13 保険給付上の注意	16
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	13	X I. 文献	17
VIII-13	過量投与	14	X I-1 引用文献	17
VIII-14	適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	14	X I-2 その他の参考文献	17
VIII-15	その他の注意	14	X II. 参考資料	17
VIII-16	その他	14	X II-1 主な外国での発売状況料	17
IX. 非臨床試験に関する項目		15	X III. 備考	17
IX-1	一般薬理	15	X III-1 その他の関連事項	17
IX-2	毒性	15		
	(1)単回投与毒性試験	15		

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ジヒデルゴット錠1mg（ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩錠）は、サンドファーマ社（現ノバルティス ファーマ社、スイス）が麦角アルカロイドの広範な研究により開発した起立性低血圧・血管性頭痛用剤である。静脈の平滑筋に対して選択的かつ持続的な緊張増加作用を示し、血液のプーリングを軽減することから片頭痛（血管性頭痛）や起立性低血圧の治療に用いられている。また、セロトニン受容体（5-HT_{1D}）の刺激作用を有することが示唆されている。

I-2. 製品の特徴及び有用性

- 血管平滑筋収縮作用を有し、血管緊張を高める。
- 抵抗血管（動脈系）に比して容量血管（静脈系）に選択的に作用して持続的にその緊張を高め、下半身静脈における血液のプーリングを軽減することにより、脳血流量の減少を防ぐ。
- 総症例1,912例中何らかの副作用が報告されたのは89例（4.7%）であった。その主なものは、悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状44件（2.3%）、眠気、口渇等の精神神経症状24件（1.3%）、発疹・そう痒等の過敏症状16件（0.8%）、動悸3件（0.2%）、手指冷感3件（0.2%）等であった。重大な副作用として長期連用により胸膜、後腹膜又は心臓弁の線維症があらわれたとの報告がある。

II. 名称に関する項目

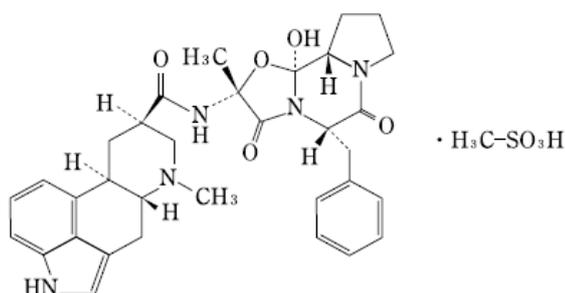
II-1. 販売名

- (1) 和名 ジヒデルゴット®錠1mg
- (2) 洋名 Dihyergot® Tablets 1mg
- (3) 名称の由来 一般名より

II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Dihydroergotamine Mesilate (JAN)

II-3. 構造式又は示性式



ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩の構造式

II-4. 分子式及び分子量

$C_{33}H_{37}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$: 679.78

II-5. 化学名 (命名法)

(5*S*, 10*R*)-5'-Benzyl-12'-hydroxy-2'-methyl-9, 10-dihydroergotaman-3', 6', 18-trione monomethanesulfonate (IUPAC)

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

DHE45

II-7. CAS登録番号

CAS-511-12-6 (Dihydroergotamine)
CAS-6190-39-2 (Dihydroergotamine Mesilate)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分	劇薬
Ⅲ-2. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	白色～帯黄白色又は灰白色～帯赤白色の粉末。光によって徐々に着色する。
(2) 溶解性	酢酸（100）に溶けやすく、メタノール又はクロロホルムにやや溶けにくく、水又はエタノール（95）に溶けにくく、無水酢酸又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。 溶解度（20℃） pH1.2：0.7 mg/mL pH4.0：8.6 mg/mL pH6.8：0.05 mg/mL 水：6.5 mg/mL
(3) 吸湿性	乾燥減量4.0%以下（0.5g、減圧・5 mmHg以下、100℃、6 時間：日本薬局方一般試験法、乾燥減量試験法）
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	約214℃（分解）
(5) 酸塩基解離定数	pKa：6.04（Methyl Cellosolve）
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-16.7～-22.7° 〔乾燥物換算、0.5g、エタノール（99.5）/クロロホルム/アンモニア水（28）混液（10：10：1）、20mL、100mm、日本薬局方一般試験法、旋光度測定法〕 pH：4.4～5.4 （0.05→50：日本薬局方一般試験法、pH測定法）
Ⅲ-3. 有効成分の各種条件下における安定性	光によって徐々に着色する。
Ⅲ-4. 有効成分の確認試験法	日本薬局方「ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩」の確認試験による。 1) 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩化鉄（Ⅲ）試液による呈色反応 2) 硫酸塩の定性反応 3) 紫外可視吸光度測定法 4) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
Ⅲ-5. 有効成分の定量法	日本薬局方「ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩」の定量法による。 電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形 (1) 剤形の区別、規格及び性状

性状	白色の素錠		
外形			
大きさ (約)	直径：6.0mm	厚さ：2.6mm	質量：0.10g

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

薬剤本体：片面にNV、反対面にOLの刻印

PTPシート：表面 ジヒデルゴット 1mg 裏面 ジヒデルゴット 1mg、OL

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩（日局）を1.0mg含有

(2) 添加物

酒石酸、ゼラチン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖

IV-3. 製剤の各種条件下における安定性

○室温12カ月の経時試験において外観、崩壊性、含量ともに殆ど変化なく、安定であった。

○温度40℃、湿度80%（4ヵ月）の苛酷経時試験において、外観、崩壊性、含量ともに殆ど変化なく安定であった。

○開封後の安定性

耐光試験条件：PTP包装（PVCフィルム面を表にする）蛍光灯下約50cm、2000ルクス

試験結果

ロット	照射時間 項目	室内散光下			
		スタート	2週	4週	8週
A	外観	白色	やや褐色に変化	かなり褐色に変化	同 左
B	外観	白色	やや褐色に変化	かなり褐色に変化	同 左
C	外観	白色	やや褐色に変化	かなり褐色に変化	同 左

○無包装の安定性（試験項目：性状、含量、硬度、崩壊試験、溶出試験）

・40℃、遮光、3ヵ月では変化を認めなかった。

・25℃、75%RH、遮光、2ヵ月後では変化を認めず、3ヵ月後に規格外の外観変化（黄白色に変化）が認められた。

・25℃、20万Lux・hrでは変化を認めず25℃、40万Lux・hr及び60万Lux・hrで規格外の外観変化（褐色に変化）が認められた。

IV-4. 混入する可能性のある夾雑物

資料なし

IV-5. 溶出試験

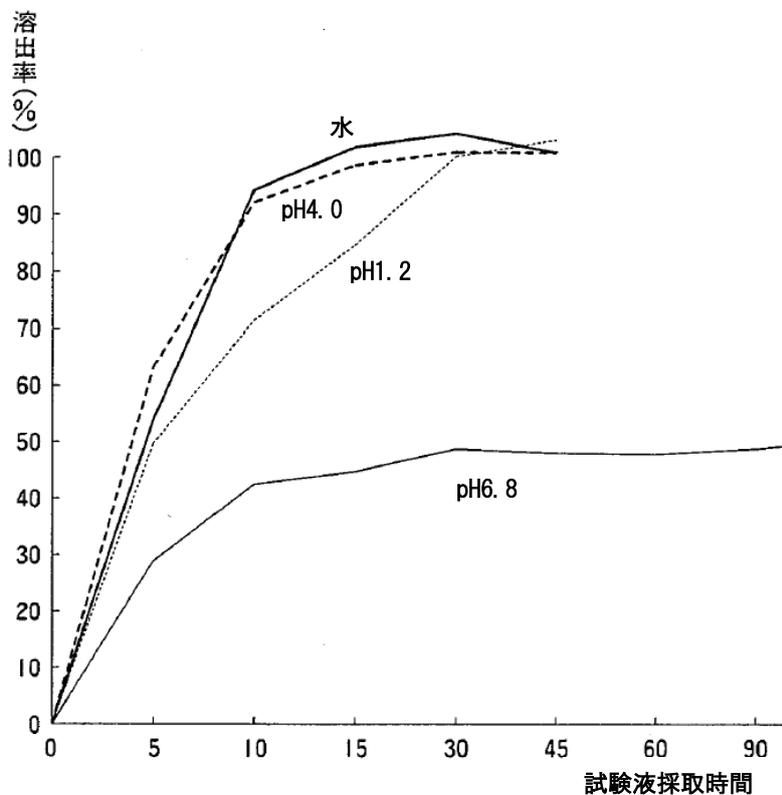
日本薬局方外医薬品規格第三部「ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩」の溶出試験に準じる。

15分間の溶出率は80%以上

〔日局一般試験法、溶出試験法第2法（水、900mL、毎分50回転）〕

溶出曲線測定例 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 1mg錠

試験液：pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8、水



IV-6. 製剤中の有効成分の確認試験

- 1) 主薬中のインドール核と4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液の呈色反応
- 2) 紫外可視吸光度測定法

IV-7. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー（内部標準法）

IV-8. 力価

1錠中ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩（日局）を1.0mg含有

IV-9. 容器の材質

PTP材質：塩化ビニール、アルミ箔
ピロー材質：ポリプロピレン、アルミ箔、ポリエチレン

IV-10. その他

特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果	片頭痛（血管性頭痛） 起立性低血圧 <効能又は効果に関連する使用上の注意> 家族性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛、眼筋麻痺性片頭痛あるいは網膜片頭痛の患者には投与しないこと。 [解説] これらの片頭痛は、血管性頭痛と病態が異なり有効性が期待できず、本剤の血管収縮作用により症状が悪化するおそれがある。
V-2. 用法及び用量	ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩として、通常成人1回1mgを1日3回経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。
V-3. 臨床成績	
(1) 臨床効果	二重盲検比較試験を含む1,133例について行われたジヒデルゴット錠1mgの臨床試験成績の概要は次のとおりである ^{1~3)} 。 1) 片頭痛（血管性頭痛） 片頭痛・血管性頭痛に対するジヒデルゴット錠1mgの有効率は64.9%（183/282）であった。投与量は1日3mgが大部分であった。 また、片頭痛・血管性頭痛患者における二重盲検比較試験で本剤の有用性が確認された。 2) 起立性低血圧 めまい・立ちくらみ、頭痛・頭重感を主訴とした起立性低血圧を示す起立性調節障害に対するジヒデルゴット錠1mgの有効率は61.9%（482/779）であった。投与量は1日3mgが大部分であった。
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	該当資料なし
(3) 探索的試験：用量反応探索試験	該当資料なし
(4) 検証的試験	
1) 無作為化平行用量反応試験	該当資料なし
2) 比較試験	該当資料なし
3) 安全性試験	該当資料なし
4) 患者・病態別試験	該当資料なし
(5) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験	該当しない
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群	麦角アルカロイドとしてエルゴタミン酒石酸塩
VI-2. 薬理作用	静脈の平滑筋に選択的かつ持続的な緊張増加作用を示し、体位変換に伴う下半身静脈における血液のプーリングを軽減することから起立性低血圧の治療に用いられている。また、セロトニン受容体（5-HT _{1D} ）の刺激作用を有することが示唆されており、片頭痛（血管性頭痛）の予防に用いられている。
(1) 作用部位・作用機序	作用部位：血管平滑筋 作用機序：血管平滑筋収縮作用 容量血管（静脈系）に対する緊張作用
(2) 薬効を裏付ける試験成績	1) 本薬は血管平滑筋収縮作用を有し、血管緊張を高める。この作用は主に α -刺激作用による。また、 α -遮断作用を有する（いわゆるパーシャルアゴニストである）（ラット ⁴⁾ 、イヌ <i>in vitro</i> ⁵⁾ ）。 2) 容量血管（静脈系）に対する緊張作用は抵抗血管（動脈系）に比し、著明である。従って血液の静脈滞留（ビーナスプーリング）を防止する（ラット ⁴⁾ 、ネコ ⁶⁾ ）。また、その作用はノルエピネフリンの作用が短いのに比して長く持続する（イヌ ⁷⁾ 、ヒト ⁸⁾ ）。 3) 本薬の血管緊張作用は血管緊張が低い場合にあらわれ、血管緊張を安定化する（イヌ ⁷⁾ 、ヒト ⁸⁾ ）。

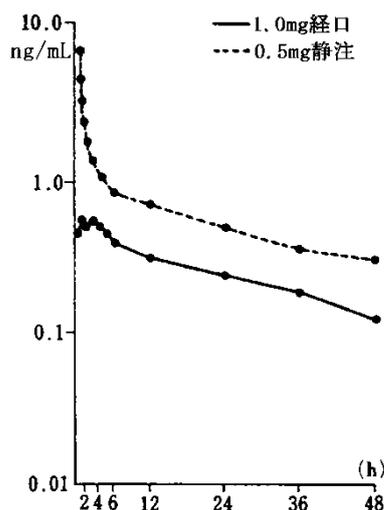
VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 通常用量での血中濃度

健康成人に³H-ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 1 mgを経口投与し、血中濃度及び尿中排泄量を測定した。経口投与30分後から血中への移行が認められ、最高血中濃度は2.7 ± 0.6時間後に得られた。また、吸収率は30 ± 5%であった⁹⁾。〔外国人のデータ〕

T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2α} (h)	T _{1/2β} (h)
2.7 ± 0.6	0.63 ± 0.12	2.0 ± 0.1	21 ± 0.3



³H-ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 1 mg経口投与および0.5mg静注後の血中濃度の推移

- (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 吸収速度定数
- (2) バイオアベイラビリティ
- (3) 消失速度定数
- (4) クリアランス
- (5) 分布容積
- (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

バイオアベイラビリティは約 1% (活性代謝物 8-hydroxy-dihydroergotamineを加えると6~8%) 〔外国人のデータ〕
〔ノバルティスファーマ社内資料〕

該当資料なし

全身クリアランスは約 1.5 L/分 (主として肝クリアランス) 〔外国人のデータ〕
〔ノバルティスファーマ社内資料〕

約15~30 L/kg 〔外国人のデータ〕
〔ノバルティスファーマ社内資料〕

93%¹¹⁾

VII-3. 吸収

³H-ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 1 mg経口投与後の吸収率は30%⁹⁾。

VII-4.	分布		
(1)	血液－脳関門通過性	該当資料なし	
(2)	胎児への移行性	該当資料なし	
(3)	乳汁への移行性	該当資料なし	
(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	
VII-5.	代謝		
(1)	代謝部位及び代謝経路	主要代謝物は8-hydroxy-dihydroergotamine	[ノバルティスファーマ社内資料]
(2)	代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種	本剤は主にCYP3A4で代謝される	[ノバルティスファーマ社内資料]
(3)	初回通過効果の有無及びその割合	97% [外国人のデータ]	[ノバルティスファーマ社内資料]
(4)	代謝物の活性の有無	主要代謝物8-hydroxy-dihydroergotamineは未変化体と同等の活性	[ノバルティスファーマ社内資料]
(5)	活性代謝物の速度論的パラメータ	活性代謝物8-hydroxy-dihydroergotamineのバイオアベイラビリティは5～7% [外国人のデータ]	[ノバルティスファーマ社内資料]
VII-6.	排泄		
(1)	排泄部位	主に糞便中に排泄される	
(2)	排泄率	尿中排泄率は2.7±0.4(0～72時間) ⁹⁾	
(3)	排泄速度	該当資料なし	
VII-9.	透析等による除去率		
(1)	腹膜透析	該当資料なし	
(2)	血液透析	該当資料なし	
(3)	直接血液灌流	該当資料なし	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	なし
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1)末梢血管障害、閉塞性血管障害、狭心症、冠動脈硬化症、コントロール不十分な高血圧症、ショック、側頭動脈炎のある患者〔本剤の血管収縮作用により、悪化するおそれがある。〕</p> <p>(2)重篤な肝機能障害のある患者〔本剤の代謝が遅延するおそれがある。〕</p> <p>(3)敗血症の患者〔本剤の血管収縮作用に対する感受性が増大するおそれがある。〕</p> <p>(4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(5)授乳婦（「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(6)本剤の成分又は麦角アルカロイドに対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(7)心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(8)HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ネルフィナビル、ホスアンブレナビル、インジナビル、アタザナビル、サキナビル、ダルナビル）、エファビレンツ、デラビルジン、マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン、ジョサマイシン、クラリスロマイシン、ミデカマイシン、ロキシスロマイシン）、アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ボリコナゾール）、テラプレビル、5-HT_{1B/1D}受容体作動薬（スマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン）、麦角アルカロイド（エルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン）を投与中の患者（「VIII-7. 相互作用」の項参照）</p>
VIII-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	<p>[解説]</p> <p>(1)末梢血管障害、閉塞性血管障害、狭心症、冠動脈硬化症：海外でジヒドロエルゴタミン(0.5mg)とヘパリン(2500U)配合の注射剤(国内未発売)使用による動脈虚血の報告があるため禁忌とした。 コントロール不十分な高血圧症：高血圧症の患者は血圧のコントロールが不十分な場合、本剤の血管収縮作用により高度の血圧上昇を引き起こすおそれがある。 ショック：本剤の血管収縮作用により循環障害を悪化させるおそれがある。 側頭動脈炎：側頭動脈炎の患者でジヒドロエルゴタミン又はエルゴタミン製剤投与例において舌壊死発現症例があり、エルゴタミン誘導体が側頭動脈炎の患者における舌壊死の誘発因子であるとする文献報告がある。</p> <p>(2)本剤は主として肝臓で代謝されることから、重篤な肝機能障害のある患者では本剤の代謝が遅延するおそれがある。</p> <p>(3)類薬エルゴタミンと同様に本剤の血管収縮作用に対する感受性が増大するおそれがある。</p> <p>(4)「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照</p> <p>(5)「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照</p> <p>(6)類似の構造を有する麦角アルカロイドに対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤でも過敏症を起こす可能性がある。</p> <p>(7)「VIII-8. 副作用 (1)副作用の概要 1)重大な副作用」の項参照</p> <p>(8)「VIII-7. 相互作用」の項参照</p>
VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	「V-1. 効能・効果」の項参照
VIII-5. 慎重投与内容とその理由	該当しない
VIII-5. 慎重投与内容とその理由	<p>肝又は腎機能障害のある患者〔本剤の代謝又は排泄が遅延することがある。〕</p>
	<p>[解説]</p> <p>肝あるいは腎機能障害により本剤の代謝又は排泄が遅延し、血中濃度が上昇することがある。</p>

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業に注意させること。
 (2) 血管収縮作用を増強するおそれがあるので過度の喫煙を避けさせること。

VIII-7. 相互作用

ジヒドロエルゴタミンは主に代謝酵素CYP3A4で代謝されるので、本酵素の阻害作用を有する薬剤との併用に注意すること。

(1) 併用禁忌とその理由

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
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア等） ネルフィナビル（ビラセプト） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） インジナビル（クリキシパン） アタザナビル（レイアタツ） サキナビル（インビラーゼ） ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナ イーブ） エファビレンツ（ストックリン） デラビルジン（レスクリプター） マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン（エリスロシン等） ジョサマイシン（ジョサマイシン等） クラリスロマイシン（クラリシッド等） ミデカマイシン（メデマイシン等） ロキシスロマイシン（ルリッド等） アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール（イトリゾール等） ミコナゾール（フロリード等） フルコナゾール（ジフルカン等） ホスフルコナゾール（プロジフ） ポリコナゾール（ブイフェンド） テラプレビル（テラビック）	本剤の血中濃度が上昇し、血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により本剤の代謝が阻害される。
5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 スマトリプタン（イミグラン） ゴルミトリプタン（ゾーミッグ） エレトリプタン（レルパックス） リザトリプタン（マクサルト） ナラトリプタン（アマージ） 麦角アルカロイド エルゴタミン（クリアミン） エルゴメトリン（エルゴメトリン） メチルエルゴメトリン（メテルギン等）	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。なお、5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬と本剤を前後して投与する場合は24時間以上の間隔をあけて投与すること。	薬理的相加作用により、相互に作用（血管収縮作用）を増強させる。

[解説]

- HIVプロテアーゼ阻害剤、エファビレンツ、デラビルジン、マクロライド系抗生物質、アゾール系抗真菌薬：
 本剤は主に代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、CYP3A4阻害作用がある薬剤との併用により血中濃度が上昇し、血管攣縮等の副作用を起こすおそれがある。
- 5-HT_{1B/1D}受容体作動薬、麦角アルカロイド：
 血管収縮作用を有する薬剤との併用により血管収縮作用が強くあわれる可能性がある。

(2) 併用注意とその理由

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
β-遮断剤 プロプラノロール等	末梢血管収縮作用が強くあらわれるおそれがある。	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。
シメチジン キヌプリスチン・ダルホプリスチン グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤等のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
ネビラピン リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

[解説]

- ・β-遮断剤：
β-遮断剤による血管収縮作用と本剤による血管収縮作用により、相互の作用が増強するおそれがある。
- ・シメチジン、キヌプリスチン、ダルホプリスチン、グレープフルーツジュース：
本剤は主にCYP3A4により代謝されることから、CYP3A4を阻害する薬剤等との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるため。
- ・ネビラピン、リファンピシン：
本剤は主にCYP3A4により代謝されることから、CYP3A4を誘導する薬剤との併用により、本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献報告を参考に集計した。
総症例1,912例中何らかの副作用が報告されたのは89例（4.7%）であった。その主なものは、悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状44件（2.3%）、眠気、口渇等の精神神経症状24件（1.3%）、発疹・そう痒等の過敏症状16件（0.8%）、動悸3件（0.2%）、手指冷感3件（0.2%）等であった。

1) 重大な副作用

線維症（頻度不明）：長期連用により、胸膜、後腹膜又は心臓弁の線維症があらわれたとの報告がある。

2) その他の副作用

	頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
過 敏 症 ^{注)}	蕁麻疹、呼吸困難	発疹、そう痒	顔面浮腫
消 化 器	—	悪心・嘔吐、胸やけ、食欲不振、腹痛、上腹部不快感	下痢
精神神経系	めまい、しびれ	眠気、口渇	—
循 環 器	血圧上昇、血管収縮、末梢性虚血	—	—
そ の 他	筋痙縮	動悸、手指冷感	—

注) このような場合には投与を中止すること。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ジヒデルゴットの副作用集計成績

調査症例数	1,912
副作用発現症例数	89 (4.7%)

消化器系	
悪心・嘔気	11 (0.6%)
食欲不振	10 (0.5%)
上腹部不快感	9 (0.5%)
腹痛	6 (0.3%)
嘔吐	2 (0.1%)
胸やけ	2 (0.1%)
便秘	1 (0.05%)
下痢	1 (0.05%)
胃腸障害	1 (0.05%)
腹部膨満感	1 (0.05%)

精神神経系	
口渇	11 (0.6%)
眠け	5 (0.3%)
頭がボーッとする	4 (0.2%)
不眠	3 (0.2%)
頭重感	1 (0.05%)

循環器系	
動悸	3 (0.2%)
胸部不快感	1 (0.05%)
前胸部異和感	1 (0.05%)
胸部圧迫感	1 (0.05%)

皮膚	
発疹	9 (0.5%)
そう痒症	4 (0.2%)
そう痒感	2 (0.1%)
紫斑が出やすい	1 (0.05%)

その他	
手指冷感	3 (0.2%)
下肢・顔面浮腫	2 (0.1%)
耳鳴	2 (0.1%)
複視	1 (0.05%)
仕事に対する意欲低下	1 (0.05%)
全身倦怠	1 (0.05%)
GOT・GPT上昇	1 (0.05%)
口のあれた感じ	1 (0.05%)

(3) 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

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分又は麦角アルカロイドに対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

VIII-9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。〔子宮収縮作用及び胎盤、臍帯における血管収縮作用がある。〕
 (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔母乳中へ移行するおそれがある。〕

VIII-11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII-13. 過量投与

徴候、症状： 悪心、嘔吐、頭痛、頻脈、めまい、末梢血管の攣縮の症状（しびれ、刺痛、四肢疼痛、末梢性虚血）、昏睡
処置： 胃洗浄及び活性炭による薬物除去。
心循環系、呼吸器系を注意深く監視し、異常があらわれた場合は対症療法を行う。動脈攣縮があらわれた場合は血管拡張剤が有効であるが、低血圧のある患者では悪化に注意する。
末梢血管の攣縮には加温し、虚血状態の四肢を保護する。

VIII-14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さらには穿孔を起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）

VIII-15. その他の注意

特になし

VIII-16. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理

大量経口投与100mg/kgにより、嘔吐作用がみられた（イヌ）。非妊娠子宮に対して 10^{-6} g/mL～ 10^{-5} g/mLの濃度では何ら作用は認められなかった（ラット）。摘出回腸標本に対して 10^{-5} g/mL～ 10^{-4} g/mLで明らかな弛緩を示した（モルモット）¹⁰⁾。

IX-2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg) 値は以下のとおりである。

動物種 投与経路	マウス	ラット	ウサギ
	雄・雌	雄・雌	雄・雌
経口	>2,000	>2,000	>1,000

(2) 反復投与毒性試験

ラット（2・11・53mg/kg/日 26週 経口）
53mg/kg/日投与群のみに下痢、わずかな体重減少、食欲不振などの一般状態への影響が認められた。またGPTの上昇傾向が認められたほかは、生化学的検査及び鏡検において、対照群と比べ、特に変化は認められなかった。

[ノバルティスファーマ社内資料]

(3) 生殖発生毒性試験

胎仔の器官形成期投与試験
ラット（1・3・10・30mg/kg/日 妊娠6日から妊娠15日まで 経口）
30mg/kg/日投与群で出生前死亡率のわずかな増加と胎仔重量のわずかな減少がみられた以外、特に催奇形性作用は認められなかった。
ウサギ（1・3・10・30mg/kg/日 妊娠6日から妊娠18日まで 経口）
胎児死亡及び催奇形性の作用は認められなかった。

[ノバルティスファーマ社内資料]

(4) その他の特殊毒性

特になし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限	使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること。）
X-2.	貯法・保存条件	室温保存 開封後は光を避けて保存すること。
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	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）
X-4.	承認条件	該当しない
X-5.	包装	500錠(PTP)、1000錠(PTP・バラ)
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分：なし 同効薬：、 片頭痛：エルゴタミン配合薬、トリプタン系薬（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、リザトリプタン安息香酸塩、ナラトリプタン塩酸塩）など 起立性低血圧：エチレフリン塩酸塩、ミドドリン塩酸塩、アメジニウムメチル硫酸塩など
X-7.	国際誕生年月日	1946年7月1日
X-8.	製造販売承認年月日及び承認番号	(1)承認年月日：2007年3月22日 (2)承認番号：21900AMX00703000 (3)承認履歴：・1977年2月25日 ジヒデルゴット 承認 ・2007年3月22日 ジヒデルゴット錠1mg 承認（販売名変更）
X-9.	薬価基準収載年月日	ジヒデルゴット錠1mg 2007年6月15日 <参考> ジヒデルゴット 1978年4月1日
X-10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果：該当しない 再評価結果：該当しない
X-11.	長期投与の可否	厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。
X-12.	厚生省薬価基準収載の医薬品コード	ジヒデルゴット錠1mg：2160350F1269 <参考> レセプト電算処理コード：620005014
X-13.	保険給付上の注意	特になし

X I . 文 献

X I -1. 引用文献

- | | 社内文献No. |
|--|-------------|
| 1) 難波経彦ほか：診療と新薬 14, 1675-1681, 1977 | (DHEJ00028) |
| 2) 阿部忠良ほか：診療と新薬 14, 2221-2231, 1977 | (DHEJ00027) |
| 3) 比嘉康宏ほか：臨牀と研究 57, 1319-1324, 1980 | (DHEJ00070) |
| 4) Sakanashi, M. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 301, 83-85, 1977 | (DHEM01431) |
| 5) Müller-Schweinitzer, E. : Europ. J. Pharmacol. 27, 231-237, 1974 | (DHEM01251) |
| 6) Owen, D. A. A. et al. : Brit. J. Pharmacol. 42, 655-656, 1971 | (DHEM01093) |
| 7) Stürmer, E. : Intern. symposium über kreislaufregulationsstörungen und ihre bedeutung in der psychiatrie. Die stellung von dihydroergotamin Monte Carlo, pp. 1-3, Jun, 1972 | (DHES00001) |
| 8) Lange, L. et al. : Fortschr. Med. 90, 1161-1164, 1972 | (DHEM01164) |
| 9) Aellig, W. H. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. 15, 106-112, 1977 | (DHEM01402) |
| 10) 武田敬介ほか：新潟医学会雑誌 90, 517-529, 1976 | (DHEJ00018) |
| 11) Wyss, P. A. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 41, 597-602, 1991 | (DHEM02286) |

その他の参考文献

特になし

X II . 参 考 資 料

X II -1. 主な外国での発売状況

主な発売国：オーストラリアなど

X III . 備 考

X III -1. その他の関連事項

特になし



ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1