

# 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年）に準拠して作成

5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体作動型片頭痛治療剤

# イミグラン点鼻液20

## IMIGRAN Nasal Spray

剤形	点鼻液
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容器中スマトリプタン20mg含有
一般名	和名：スマトリプタン（JAN） 洋名：sumatriptan（INN）
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：2003年 4月16日 薬価基準収載年月日：2003年 6月 6日 発売年月日：2003年 6月 9日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ <a href="https://gskpro.com">https://gskpro.com</a>

本IFは2019年6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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	11. 製剤中の有効成分の定量法	9
1. 開発の経緯	1	12. 力価	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	13. 混入する可能性のある夾雑物	9
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	3	14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	9
1. 販売名	3	15. 刺激性	9
(1) 和名	3	16. その他	9
(2) 洋名	3	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	10
(3) 名称の由来	3	1. 効能又は効果	12
2. 一般名	3	2. 用法及び用量	12
(1) 和名 (命名法)	3	3. 臨床成績	13
(2) 洋名 (命名法)	3	(1) 臨床データパッケージ	13
(3) ステム	3	(2) 臨床効果	13
3. 構造式又は示性式	3	(3) 臨床薬理試験	14
4. 分子式及び分子量	3	(4) 探索的試験	14
5. 化学名 (命名法)	3	(5) 検証的試験	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(6) 治療的使用	16
7. CAS登録番号	4	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	17
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	5	1. 薬理学的に関連ある化合物 又は化合物群	17
1. 物理化学的性質	5	2. 薬理作用	17
(1) 外観・性状	5	(1) 作用部位・作用機序	17
(2) 溶解性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	17
(3) 吸湿性	5	(3) 作用発現時間・持続時間	21
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	22
(5) 酸塩基解離定数	5	1. 血中濃度の推移・測定法	22
(6) 分配係数	5	(1) 治療上有効な血中濃度	22
(7) その他の主な示性値	5	(2) 最高血中濃度到達時間	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	22
3. 有効成分の確認試験法	6	(4) 中毒域	24
4. 有効成分の定量法	6	(5) 食事・併用薬の影響	24
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	7	(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	24
1. 剤形	7	2. 薬物速度論的パラメータ	24
(1) 投与経路	7	(1) 解析方法	24
(2) 剤形の区別、外観及び性状	7	(2) 吸収速度定数	25
(3) 製剤の物性	7	(3) バイオアベイラビリティ	25
(4) 識別コード	7	(4) 消失速度定数	25
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、 安定な pH 域等	7	(5) クリアランス	25
(6) 無菌の有無	7	(6) 分布容積	25
2. 製剤の組成	7	(7) 血漿蛋白結合率	25
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	7	3. 吸収	25
(2) 添加物	7	4. 分布	26
(3) 添付溶解液の組成及び容量	7	(1) 血液-脳関門通過性	26
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	26
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(3) 乳汁への移行性	26
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	(4) 髄液への移行性	26
6. 溶解後の安定性	8	(5) その他の組織への移行性	26
7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	8		
8. 溶出性	8		
9. 生物学的試験法	9		
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	9		

5. 代謝	27	2. 毒性試験	43
(1) 代謝部位及び代謝経路	27	(1) 単回投与毒性試験	43
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	27	(2) 反復投与毒性試験	43
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	27	(3) 生殖発生毒性試験	43
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	27	(4) その他の特殊毒性	43
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	27	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>46</b>
6. 排泄	28	1. 規制区分	46
(1) 排泄部位及び経路	28	2. 有効期間又は使用期限	46
(2) 排泄率	28	3. 貯法・保存条件	46
(3) 排泄速度	28	4. 薬剤取扱い上の注意点	46
7. トランスポーターに関する情報	28	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	46
8. 透析等による除去率	28	(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)	46
<b>VII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>	<b>29</b>	(3) 調剤時の留意点について	46
1. 警告内容とその理由	29	5. 承認条件等	46
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	29	6. 包装	47
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	30	7. 容器の材質	47
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	30	8. 同一成分・同効薬	47
5. 慎重投与内容とその理由	30	9. 国際誕生年月日	47
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法	32	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	47
7. 相互作用	34	11. 薬価基準収載年月日	47
(1) 併用禁忌とその理由	34	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	47
(2) 併用注意とその理由	35	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	47
8. 副作用	36	14. 再審査期間	47
(1) 副作用の概要	36	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	48
(2) 重大な副作用と初期症状	36	16. 各種コード	48
(3) その他の副作用	37	17. 保険給付上の注意	48
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	37	<b>XI. 文献</b>	<b>49</b>
(5) 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	39	1. 引用文献	49
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	39	2. その他の参考文献	50
9. 高齢者への投与	40	<b>XII. 参考資料</b>	<b>51</b>
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	40	1. 主な外国での発売状況	51
11. 小児等への投与	40	2. 海外における臨床支援情報	51
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	40	(1) 妊婦に関する海外情報	51
13. 過量投与	41	(2) 小児等に関する記載	52
14. 適用上の注意	41	<b>XIII. 備考</b>	<b>53</b>
15. その他の注意	41	その他の関連資料	53
16. その他	41		
<b>VIII. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>42</b>		
1. 薬理試験	42		
(1) 薬効薬理試験	42		
(2) 副次的薬理試験	42		
(3) 安全性薬理試験	42		
(4) その他の薬理試験	43		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

スマトリプタンコハク酸塩（以下スマトリプタン）は、英国グラクソ・スミスクライン社で開発されたセロトニン（5-hydroxytryptamine；以下5-HT）受容体のサブタイプである5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体に対して選択的なアゴニスト作用を有する片頭痛治療薬である。

片頭痛の病態生理には不明な点が多いが、頭痛の発現には頭蓋内外の血管拡張が大きく関与し、片頭痛において5-HTの関与が重要視されてきた。片頭痛発作の発現機序として提唱されてきた血管説では、「片頭痛は何らかの誘因によって過剰に放出された5-HTが、まず頭蓋血管を収縮し、その後、5-HTが代謝されて頭蓋血管が拡張して、血管壁に浮腫及び炎症が生じる結果起こる」と説明されている<sup>1), 2)</sup>。また、近年になって提唱された三叉神経血管説では、「何らかの誘因により、三叉神経軸索からCGRP（calcitonin gene-related peptide）やsubstance P等のニューロペプチドが遊離され、これらニューロペプチドが三叉神経周囲の血管の透過性亢進や肥満細胞の脱顆粒を誘発し、神経原性の炎症を引き起こされる」と考えられている<sup>3)</sup>。

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

このように、スマトリプタンは、脳血管収縮作用及び三叉神経終末からのニューロペプチド放出抑制作用を有し、片頭痛の新しい治療薬として高い臨床的有用性が期待されている。

スマトリプタン製剤の開発については、1980年代半ばに英国において臨床試験が開始され、1990年初めに世界で初めて皮下注射剤及び錠剤がニュージーランドで承認された。現在スマトリプタン製剤は世界100カ国以上で使用されており、剤形も点鼻液、坐剤が追加され、片頭痛治療薬としては剤形がもっとも豊富である。本邦では、1989年より臨床試験が開始され、まず皮下注射剤が片頭痛・群発頭痛を適応症として2000年1月、その後錠剤が2001年6月に片頭痛を適応症として承認され、臨床使用されている。点鼻液については、2003年4月に片頭痛を適応症として承認され、スマトリプタン製剤としては注射剤、錠剤、点鼻液の3剤形が揃うことになり、さらに患者の症状やニーズに合わせた片頭痛治療が可能となった。

スマトリプタン点鼻液は片頭痛治療薬において本邦で初めての鼻腔内投与による製剤であり、鼻粘膜からの吸収により片頭痛を速やかに改善させる他、悪心・嘔吐により内服困難な患者に対応できるなどの利点を持つ。また、本剤は既に本邦を始め世界各国で販売・使用されている注射液ならびに錠剤の有効成分であるスマトリプタンコハク酸塩の遊離塩基を、その有効成分としている。

また、イミグラン点鼻液20については2012年12月19日に、薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本邦初の点鼻タイプの片頭痛治療薬である。

「IV. 製剤に関する項目 1. 剤形」の項参照

2. 鼻腔内投与により、速やかに片頭痛を改善させる。

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照

3. 服薬のタイミングが遅れた場合や、悪心・嘔吐を伴う場合に適した剤形である。

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照

4. スマトリプタンは錠剤・注射剤・点鼻液の3剤形により、個々の患者の症状やニーズに合わせた片頭痛治療が可能である。

「X. 管理的事項に関する項目 8. 同一成分・同効薬」の項参照

5. 臨床検査値異常を含む副作用の発現頻度は、総症例数 489 例中 105 例 (21.5%) であった。その主なものは、鼻症状 (鼻炎、刺激感等) 27 例 (5.5%)、咽喉頭症状 (刺激感等) 13 例 (2.7%)、身体各部の痛み 10 例 (2.0%)、苦み 10 例 (2.0%)、熱感 8 例 (1.6%)、悪心・嘔吐 8 例 (1.6%)、潮紅 7 例 (1.4%)、倦怠感 7 例 (1.4%)、眠気 7 例 (1.4%)、めまい 5 例 (1.0%)、AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇等の肝機能検査値異常 5 例 (1.0%) であった。(承認時)

使用成績調査 2240 例中、123 例 (5.5%) 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、鼻症状 (鼻炎、刺激感等) 26 例 (1.2%)、苦み 19 例 (0.8%) であった (再審査終了時)。

重大な副作用 (頻度不明) としてアナフィラキシーショック、アナフィラキシー、不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状、てんかん様発作がまれにあらわれることがある。また、薬剤の使用過多による頭痛があらわれることがある。

「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

イミグラン点鼻液 20

(2) 洋名

IMIGRAN Nasal Spray

(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 (JAN)

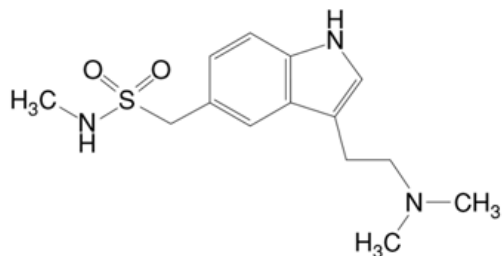
(2) 洋名 (命名法)

Sumatriptan (JAN) 、 sumatriptan (INN)

(3) ステム

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

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

分子量：295.40

### 5. 化学名 (命名法)

(和名)：3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルインドール-5-メタンサルホンアミド (IUPAC)

(洋名)：3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylindole-5-methanesulfonamide (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-308I（日本）

GR43175X（英国）

### 7. CAS 登録番号

103628-46-2（Sumatriptan）

### 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～微黄色の粉末

##### (2) 溶解性

###### 1) 各種溶媒に対する溶解度

測定温度：20℃

溶媒	溶解度	1gを溶解するのに必要な溶媒量 (mL)	日局の表現
ジメチルスルホキシド	340mg/g	2	溶けやすい
メタノール	31mg/mL	32	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	11mg/mL	91	やや溶けにくい
アセトニトリル	8.3mg/mL	121	溶けにくい
水	0.37mg/mL	2703	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	0.20mg/mL	5000	極めて溶けにくい

###### 2) 各種 pH 溶液に対する溶解度

測定温度：20℃

pH (緩衝液)	溶解度 (mg/mL)	1gを溶解するのに必要な溶媒量 (mL)	日局の表現
pH 1.0 (0.05mol/L 塩酸)	39.6	25	やや溶けやすい
pH 4.0 (Britton-Robinson 緩衝液)	13.9	72	やや溶けにくい
pH 6.8 (Britton-Robinson 緩衝液)	6.4	156	溶けにくい
pH 8.0 (Britton-Robinson 緩衝液)	2.4	417	溶けにくい
pH 10.0 (Britton-Robinson 緩衝液)	0.5	2000	極めて溶けにくい
pH 12.0 (Britton-Robinson 緩衝液)	0.4	2500	極めて溶けにくい

##### (3) 吸湿性

認められない。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 174℃ (分解点：約 246℃)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa<sub>1</sub> (3級アミン) = 約 9.6

pKa<sub>2</sub> (スルホンアミド) ≥ 12

##### (6) 分配係数

分配係数 (log P) : -0.73 (1-オクタノール/水)

##### (7) その他の主な示性値

###### 1) 旋光度

旋光性なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2) pH

約 9.8 (水溶液 (1→8000)、25°C)

#### 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			包装形態	保存期間	試験結果
	温度 (°C)	湿度 (%RH)	光			
長期保存試験	25	60	暗所	ポリエチレンボトル (密栓)	36 箇月	測定開始時と比較して変化は認められなかった。
加速試験	40	75	暗所	ポリエチレンボトル (密栓)	6 箇月	測定開始時と比較して1箇月で色が微黄白色から淡黄白色に変化したものの、その後6 箇月まで淡黄白色であった。その他の変化は認められなかった。
苛酷試験	温度	60	—	ポリエチレンボトル (開栓)	1 箇月	測定開始時と比較して1箇月で色が微黄白色から黄白色に変化した。その他の変化は認められなかった。
	温度湿度	40	75	ポリエチレンボトル (開栓)	6 箇月	測定開始時と比較して1箇月で色が微黄白色から淡黄白色に変化したものの、その後6 箇月まで淡黄白色であった。その他の変化は認められなかった。
	光	25	—	白色蛍光ランプ + 近紫外蛍光ランプ 無色透明ガラスバイアル (曝光) * 無色透明ガラス容器をアルミホイル遮光 (遮光、対照) *	白色蛍光ランプを120万 Lux・hr 照射後、近紫外蛍光ランプを200W・h/m <sup>2</sup> 照射した。	測定開始時と比較して変化は認められなかった。

— : 調節せず

\* : 試料を 3mm 以下の厚さになるように容器中に広げた。

#### 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) 投与経路

点鼻

(2) 剤形の区別、外観及び性状

区別	外観及び性状
定量噴霧式の点鼻液	噴霧するとき、微細な霧状となる。内容物は黄色～暗黄色澄明の液である。

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

なし

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH : 5.0～6.0

(6) 無菌の有無

本剤は高圧蒸気滅菌されている。

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 容器 (0.1mL) 中スマトリプタンを 20mg 含有。

(2) 添加物

添加物としてリン酸二水素カリウム、無水リン酸一水素ナトリウム、硫酸、水酸化ナトリウムを含有する。

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件			包装形態／容器	保存期間	試験結果	
	温度 (°C)	湿度 (%RH)	光				
長期保存試験	30	60	暗所	無色透明ガラスバイアル + 専用噴霧器*1	36 箇月	測定開始時と比較して内容物の色が暗黄色に変化し、類縁物質がわずかに増加した。その他の変化は認められなかった。	
加速試験	40	25	暗所	無色透明ガラスバイアル + 専用噴霧器*1	6 箇月	測定開始時と比較して内容物の色が黄色～暗黄色の範囲内でわずかに変化し、類縁物質がわずかに増加した。その他の変化は認められなかった。	
苛酷試験	温度	50	—	暗所	無色透明ガラスバイアル + 専用噴霧器*1	3 箇月	測定開始時と比較して内容物の色が暗黄色にわずかに変化した。含量が 1.2%低下し、類縁物質がわずかに増加した。その他の変化は認められなかった。
	光	25	—	白色蛍光ランプ + 近紫外蛍光ランプ	無色透明ガラスバイアル (曝光)*2  無色透明ガラスバイアル + 専用噴霧器*1 (遮光、対照)	白色蛍光ランプで120万 Lux・hr 照射後、近紫外蛍光ランプで200W・h/m <sup>2</sup> 照射	測定開始時と比較して内容物の色が黄色に変化した。含量が 4.4%低下し、類縁物質が増加した。その他の変化は認められなかった。  測定開始時と比較して変化は認められなかった。

— : 調節せず

\*1 : 密栓した無色透明ガラスバイアルを専用噴霧器に装着した試料であるため、遮光状態である (市販製品形態)。

\*2 : 市販製品形態から専用噴霧器を取り除き、密栓した無色透明ガラスバイアルに直接光を照射した。

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

8. 溶出性

該当資料なし

## 9. 生物学的試験法

微生物限度試験は生菌数試験（メンブランフィルター法）及び特定微生物試験により行う。

## 10. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル（ペースト法）

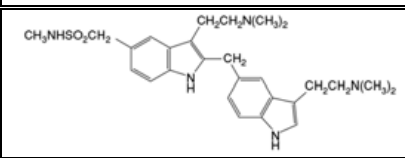
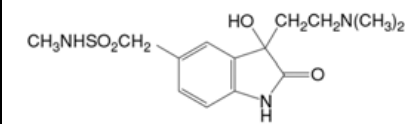
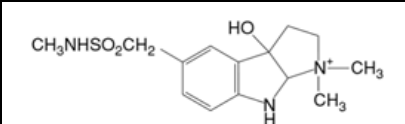
## 11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## 12. 力価

該当しない

## 13. 混入する可能性のある夾雑物

略号 (略称)	化学名 (一般名)	構造式	由来
スマトリプタン 二量体	2-[(3-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-1 <i>H</i> -indolyl)methyl]-3-(2-dimethylaminoethyl)- <i>N</i> -methyl-1 <i>H</i> -indole-5-methanesulfonamide		副生成物 分解物
GR81349X	3-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-hydroxy- <i>N</i> -methyl-2-oxo-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-indole-5-methanesulfonamide		分解物
GI135143X	1,2,3a,8,8a-hexahydro-1,1-dimethyl-3a-hydroxy-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i> ]indolium-5-methanesulfonamide		分解物

## 14. 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

## 15. 刺激性

「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (4) その他の特殊毒性」の項3) 局所刺激性参照

## 16. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 「参考」

本剤は片頭痛を対象に試験を実施した。

なお、片頭痛の診断は、下記の診断基準に従った。

#### 国際頭痛学会による片頭痛の分類<sup>注)</sup>

1.1 前兆を伴わない片頭痛	1.4 網膜片頭痛
1.2 前兆を伴う片頭痛 1.2.1 典型的な前兆を伴う片頭痛 1.2.2 前兆遷延型片頭痛 1.2.3 家族性片麻痺性片頭痛 1.2.4 脳底型片頭痛 1.2.5 前兆のみで頭痛を伴わないもの 1.2.6 突発性の前兆を伴う片頭痛	1.5 小児周期性症候群（片頭痛との関連が示唆されるもの） 1.5.1 小児良性発作性めまい 1.5.2 小児交代性片麻痺
1.3 眼筋麻痺性片頭痛	1.6 片頭痛の合併症 1.6.1 片頭痛発作重積 1.6.2 片頭痛による脳梗塞
	1.7 上記分類に属さない片頭痛

#### 国際頭痛学会による片頭痛診断基準<sup>注)</sup>

##### 前兆を伴わない片頭痛

- A. 次の B～D を満足する発作が 5 回以上ある。
- B. 頭痛発作が 4～72 時間持続する。
- C. 次のうち、少なくとも 2 項目を満たす。
1. 片側性頭痛
  2. 拍動性頭痛
  3. 中等～強度の痛み（日常生活が妨げられる）
  4. 階段の昇降など日常的な動作により頭痛が増悪する。
- D. 発作中、次のうち 1 項目を満たす。
1. 悪心及び/あるいは嘔吐
  2. 光過敏及び音過敏
- E. 次のうち 1 項目を満たす。
1. 病歴及び身体・神経所見より器質性疾患を否定しうる。
  2. 病歴及び/あるいは、身体及び/あるいは神経所見より器質性疾患が疑われても検査により否定できる。
  3. 器質性疾患が存在しても、経過より片頭痛との関係が否定できる。

##### 前兆を伴う片頭痛

- A. 次の B を満足する発作が 2 回以上ある。
- B. 次の 4 項目のうち、3 項目を満たす。
1. 一過性の前兆があり、脳皮質あるいは脳幹の局所神経症状と考えられる。
  2. 前兆は 4 分以上にわたり進展し、2 種類以上の前兆が連続して生じてよい。
  3. 前兆は 60 分以上持続することはない。2 種類以上の前兆の組合わされるときは、その分持続時間が延長する。
  4. 頭痛は前兆後 60 分以内に生ずる。（前兆より以前あるいは同時でもよい）
- C. 次のうち 1 項目を満たす。
1. 病歴及び身体・神経所見より器質性疾患を否定しうる。
  2. 病歴及び/あるいは、身体及び/あるいは神経所見より器質性疾患が疑われても検査により否定できる。
  3. 器質性疾患が存在しても、経過より片頭痛との関係が否定できる。

注) International Headache Society : Cephalalgia. 1988 ; 8 (Suppl 7) より抜粋

2004 年、日本頭痛学会（新国際分類普及委員会）・厚生労働科学研究（慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班）共訳による国際頭痛分類第 2 版（ICHD-II）が発刊されたので、参考までに記載する。

**国際頭痛学会による片頭痛の分類<sup>注)</sup>**

1.1 前兆のない片頭痛	1.4 網膜片頭痛
1.2 前兆のある片頭痛 1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの 1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの 1.2.3 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの 1.2.4 家族性片麻痺性片頭痛 1.2.5 孤発性片麻痺性片頭痛 1.2.6 脳底型片頭痛	1.5 片頭痛の合併症 1.5.1 慢性片頭痛 1.5.2 片頭痛発作重積 1.5.3 遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの 1.5.4 片頭痛性脳梗塞 1.5.5 片頭痛により誘発される痙攣
1.3 小児周期性症候群(片頭痛に移行することが多いもの) 1.3.1 周期性嘔吐症 1.3.2 腹部片頭痛 1.3.3 小児良性発作性めまい	1.6 片頭痛の疑い 1.6.1 前兆のない片頭痛の疑い 1.6.2 前兆のある片頭痛の疑い 1.6.5 慢性片頭痛の疑い

**国際頭痛学会による片頭痛診断基準<sup>注)</sup>**

<p><b>1.1 前兆のない片頭痛</b></p> <p>A. B～D を満たす頭痛発作が 5 回以上ある</p> <p>B. 頭痛の持続時間は 4～72 時間（未治療もしくは治療が無効の場合）</p> <p>C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも 2 項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 片側性</li> <li>2. 拍動性</li> <li>3. 中等度～重度の頭痛</li> <li>4. 日常的な動作（歩行や階段昇降などの）により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける</li> </ol> <p>D. 頭痛発作中に少なくとも以下の 1 項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 悪心または嘔吐（あるいはその両方）</li> <li>2. 光過敏および音過敏</li> </ol> <p>E. その他の疾患によらない</p>
<p><b>1.2 前兆のある片頭痛</b></p> <p>A. B を満たす頭痛が 2 回以上ある</p> <p>B. 片頭痛の前兆がサブフォーム 1.2.1～1.2.6 のいずれかの診断基準項目 B および C を満たす</p> <p>1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>A. B～D を満たす頭痛発作が 2 回以上ある</li> <li>B. 少なくとも以下の 1 項目を満たす前兆があるが、運動麻痺（脱力）は伴わない</li> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 陽性徴候（例えばきらきらした光・点・線）および・または陰性徴候（視覚消失）を含む完全可逆性の視覚症状</li> <li>2. 陽性徴候（チクチク感）および・または陰性徴候（感覚鈍麻）を含む完全可逆性の感覚症状</li> <li>3. 完全可逆性の失語性言語障害</li> </ol> </ol> <p>C. 少なくとも以下の 2 項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 同名性の視覚症状または片側性の感覚症状（あるいはその両方）</li> <li>2. 少なくとも 1 つの前兆は 5 分以上かけて徐々に進展するかおよび・または異なる複数の前兆が引き続き 5 分以上かけて進展する</li> <li>3. それぞれの前兆の持続時間は 5 分以上 60 分以内</li> </ol> <p>D. 1.1 「前兆のない片頭痛」の診断基準 B～D を満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後 60 分以内に生じる</p> <p>E. その他の疾患によらない</p> <p>1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの</p> <p>下記を除き 1.2.1 と同じ</p> <p>D. 1.1 「前兆のない片頭痛」の B～D を満たさない頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後 60 分以内に生じる</p> <p>C. その他の疾患によらない</p> <p>1.2.3～1.2.6 の診断基準については省略した</p>

注) 国際頭痛分類 第 2 版 (ICHD-II) : 日本頭痛学会 (新国際分類普及委員会) ・厚生労働科学研究 (慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班) 共訳より抜粋



## 1. 効能又は効果

### (1) 効能又は効果

片頭痛

### (2) 効能又は効果に関連する使用上の注意

#### 効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準（「参考」の項参照）により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。特に次のような患者は、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。
  - 1) 今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
  - 2) 片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者
- (2) 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと。

#### (解説)

- (1) 本剤は、脳血管障害などの器質的疾患に起因する頭痛や緊張型頭痛には無効であり、片頭痛の確定診断をせずに本剤を投与することは効果がないばかりか、頭痛の原因となる器質的疾患に対する治療を遅らせることになり、非常に危険であることから設定した。実際に、海外において、器質的疾患により頭痛が起こった患者が片頭痛と誤診されて、スマトリプタン（注射剤）が投与され重篤な転帰に至ったという報告<sup>4)</sup>がある。
- (2) これらの片頭痛は、「典型的な前兆を伴う片頭痛」とは病態が異なっており、本剤を投与しても効果は期待できないことから設定した。また、これらの片頭痛に本剤を投与した場合の安全性についても確立していない。

## 2. 用法及び用量

### (1) 用法及び用量

通常、成人にはスマトリプタンとして1回20mgを片頭痛の頭痛発現時に鼻腔内投与する。

なお、効果が不十分な場合には、追加投与をすることができるが、前回の投与から2時間以上あけること。ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。

### (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は頭痛発現時にのみ使用し、予防的には使用しないこと。
- (2) 本剤投与により全く効果が認められない場合は、その発作に対して追加投与をしないこと。このような場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認すること。
- (3) スマトリプタン製剤を組み合わせる場合には少なくとも以下の間隔をあけて投与すること。
  - 1) 点鼻液投与後に注射液あるいは錠剤を追加投与する場合には2時間以上
  - 2) 錠剤投与後に点鼻液を追加投与する場合には2時間以上
  - 3) 注射液投与後に点鼻液を追加投与する場合には1時間以上

#### (解説)

- (1) 本剤は片頭痛の痛みを改善する薬剤であり、頭痛の始まる前（片頭痛の前兆期を含む）に投与しても効果が期待できないことから設定した。

- (2) 本剤投与により頭痛が全く軽減しない場合は、片頭痛ではない可能性があることから設定した。(「1. 効能又は効果 (2) 効能又は効果に関連する使用上の注意」の項(解説)(1)参照)
- (3) スマトリプタン製剤が前後して使用される可能性があり、注意を喚起するために設定した。スマトリプタン製剤それぞれの薬物動態を考慮した場合、点鼻液投与後に注射剤あるいは錠剤を追加投与する際、及び錠剤投与後に点鼻液を追加投与する際には「少なくとも2時間以上」の間隔を、また、注射剤投与後に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. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

##### 1) 国内第Ⅲ相臨床試験

国内で片頭痛を対象としたプラセボ対照二重盲検比較検証試験を実施した結果、主要評価項目である投与120分後の頭痛改善率は以下のとおりであり、スマトリプタン点鼻液20mg群はプラセボ群に比し有意に高い改善率を示した。

なお、頭痛改善率は頭痛の程度が「重度」又は「中等度」から、「軽度」又は「なし」に改善した症例の割合とした。

投与群	頭痛改善率 (投与120分後)	$\chi^2$ 検定
プラセボ群	36% (37例/102例)	p=0.0001
20mg群	63% (68例/108例)	

##### 2) 海外第Ⅲ相臨床試験

海外で片頭痛を対象としたプラセボ対照二重盲検比較検証試験を実施した結果、主要評価項目である投与120分後の頭痛改善率は以下のとおりであり、スマトリプタン点鼻液20mg群はプラセボ群に比し有意に高い改善率を示した。

また、スマトリプタン点鼻液20mg群の頭痛改善率の推移は経時的に上昇し、投与15分後以降すべての評価時間(投与120分後まで)においてプラセボ群に比し有意に高い改善率を示した。

投与群	頭痛改善率 (投与120分後)	Mantel-Haenszel $\chi^2$ 検定
プラセボ群	25% (34例/138例)	p<0.001
20mg群	55% (153例/277例)	

### 3) 海外第Ⅱ相臨床試験 [参考]

海外で片頭痛を対象としたプラセボ対照二重盲検比較用量反応試験を実施した結果、主要評価項目である投与 120 分後の頭痛改善率は、スマトリプタン点鼻液 2.5mg 群 37% (45 例/121 例)、5mg 群 49% (59 例/121 例)、10mg 群 46% (51 例/112 例)、20mg 群 64% (76 例/118 例) であった。5mg 群、10mg 群、20mg 群はプラセボ群 25% (16 例/63 例) に比し有意に高い改善率を示し、20mg 群では 5mg 群及び 10mg 群に比しても有意に高い改善率を示した。また、スマトリプタン点鼻液 20mg 群の頭痛改善率は経時的に上昇し、投与 15 分後以降すべての評価時間 (投与 120 分後まで) においてプラセボ群に比し有意に高い改善率を示した。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は 1 回 20mg を鼻腔内投与、1 日 40mg 以内である。

### 4) 12 ヶ月間における片頭痛発現時投与試験 (海外データ) [参考]

海外で片頭痛を対象とした 12 ヶ月間における片頭痛発現時投与試験 (スマトリプタン点鼻液 20mg、オープン試験) を実施した結果、前半 6 ヶ月及び後半 6 ヶ月の頭痛改善率の平均値はそれぞれ 78% (評価例数: 116 例)、75% (評価例数: 113 例) と同様の改善率を示し、スマトリプタン点鼻液 20mg/回を長期にわたる複数回の発作に投与しても有効性は低下しなかった。なお、本試験での頭痛改善率は当該期間中に症例ごとの頭痛改善 (投与後 120 分) をみた発作の割合とした。

## (3) 臨床薬理試験

### 安全性

健康成人男性 6 例を対象としたスマトリプタン点鼻液 10mg、20mg の単回鼻腔内投与試験及び健康成人男性 9 例を対象としたプラセボ、スマトリプタン点鼻液 20mg 1 日 1 回 5 日間の反復鼻腔内投与試験を行い、安全性等について検討した。

その結果、単回鼻腔内投与試験、反復鼻腔内投与試験ともに、自覚症状、苦味感、前鼻鏡検査、サッカリンテスト (反復投与試験のみ)、理学的検査、臨床検査のいずれの検査においても臨床上問題となる異常所見、異常変動は認められなかった。

以上の成績より、スマトリプタン点鼻液 20mg までの単回及び 5 日間反復鼻腔内投与の安全性に特に問題はないことが確認された。

### 脳循環に対する作用

<外国人における成績>

片頭痛発作時の成人患者 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<sup>5)</sup>。

5) Caekebeke JFV : Neurology. 1992 ; 42 : 1522.

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は 1 回 20mg を鼻腔内投与、1 日 40mg 以内であり、本邦において承認されているイミグラン注・キット皮下注の用法・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

片頭痛に対するスマトリプタン点鼻液 5mg、10mg 及び 20mg 単回投与時の有効性、安全性ならびに推奨用量について二重盲検群間比較法により検討した。

その結果、投与 4 時間後までの頭痛改善度と随伴症状の改善度を総合的に評価した「発作全般改善度における改善率 (中等度改善以上)」 (主要評価項目) は、5mg 群で 47.4% (27 例/57 例)、10mg 群で 46.8% (29 例/62 例)、20mg 群で 56.7% (38 例/67 例) であり、20mg 群が他の群に比し高い改善率を示した。

なお、海外の評価方法に準じ、「投与 120 分後の頭痛改善率 (「重度」又は「中等度」の頭痛が「軽度」又は「なし」に改善した症例の割合)」を評価すると、5mg 群で 51.0% (25 例/49 例)、10mg 群で 58.9% (33 例/56 例)、20mg 群で 70.9% (39 例/55 例) であり、有意な用量反応性が認められた。安全性については、20mg 群の有害事象発現率が高かったが、用量に依存して発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。

以上より、本剤の推奨用量は、効果の発現が速く、より確実な効果が期待できる 1 回 20mg が妥当であることが示唆された。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は 1 回 20mg を鼻腔内投与、1 日 40mg 以内である。

## (5) 検証的試験

### 1) 無作為化並行用量反応試験

＜外国人における成績＞

欧州において片頭痛に対するスマトリプタン点鼻液 4 用量 (2.5mg、5mg、10mg、20mg) の有効性及び安全性について、プラセボを対照とした二重盲検群間比較により検討した<sup>6)</sup>。

その結果、有効性の主要評価項目である「投与 120 分後の頭痛改善率」は 2.5mg 群で 37% (45 例/121 例)、5mg 群で 49% (59 例/121 例)、10mg 群で 46% (51 例/112 例)、20mg 群で 64% (76 例/118 例) であり、5mg 群、10mg 群及び 20mg 群がプラセボ群 (25%、16 例/63 例) に比し有意に高い改善を示し、20mg 群は 5mg 群及び 10mg 群に比し有意に高い改善率を示した。また、20mg 群は投与 15 分後からプラセボ群に比し有意に高い改善を示したことから、20mg 群が速効性の期待できる用量であることが示唆された。

投与後 24 時間以内の副作用発現率はプラセボ群で 20% (13 例/64 例)、2.5mg 群で 15% (18 例/123 例)、5mg 群で 22% (27 例/122 例)、10mg 群で 24% (28 例/115 例)、20mg 群で 26% (31 例/120 例) であった。主な副作用 (2%以上) は、プラセボ群では味覚障害、めまい/眩暈、悪心/嘔吐、咽喉症状であり、2.5mg 群では味覚障害、5mg 群では味覚障害、悪心/嘔吐、10mg 群では味覚障害、20mg 群では味覚障害、刺痛感であった。また、副作用として報告された臨床検査値異常は認められなかった。

以上のことから、スマトリプタン点鼻液 2.5mg、5mg、10mg 及び 20mg はいずれも優れた忍容性を有し、有効性に関しては 20mg が効果発現の速さ及び効果の高さの両面から、低用量より優れていることが確認された。

6) Peikert A, et al. : Eur J Neurol. 1999 ; 6 : 43.

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は 1 回 20mg を鼻腔内投与、1 日 40mg 以内である。

### 2) 比較試験

#### a) 比較検証試験－1

片頭痛に対するスマトリプタン点鼻液 20mg の有効性を検証するためにプラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した。

その結果、有効性の主要評価項目である「投与 120 分後の頭痛改善率」は、プラセボ群で 36.3% (37 例/102 例)、スマトリプタン点鼻液 20mg 群で 63.0% (68 例/108 例) であり、スマトリプタン点鼻液 20mg 群がプラセボ群に比し有意に高い改善率を示した。

副作用発現率は、プラセボ群で 13.5% (14 例/104 例)、スマトリプタン点鼻液 20mg 群で 22.0% (24 例/109 例) であった。主な副作用 (2%以上) は、プラセボ群では嗜眠状態/鎮静であり、スマトリプタン点鼻液 20mg 群では味覚障害、鼻腔・副鼻腔の疾患、咽喉症状であった。

以上より、スマトリプタン点鼻液 20mg はプラセボに比し高い有効性を示し、良好な忍容性が示された。

#### b) 比較検証試験－2

＜外国人における成績＞

欧州において片頭痛に対するスマトリプタン点鼻液 10mg 及び 20mg の有効性及び安全性について、プラセボを対照とした二重盲検群間比較により検討した。

その結果、有効性の主要評価項目である「投与 120 分後の頭痛改善率」は 10mg 群で 44% (120 例/273 例)、20mg 群で 55% (153 例/277 例) であり、10mg 群及び 20mg 群がプラセボ群 (25%、34 例/138 例) に比し有意に高い改善を示し、20mg 群は 10mg 群に比し有意に高い改善率を示した。また、20mg 群は投与 15 分後からプラセボ群に比し有意に高い改善を示した。

副作用発現率はプラセボ群で 9% (14 例/156 例)、10mg 群で 30% (93 例/305 例)、20mg 群で 33% (99

## V. 治療に関する項目

例/302 例)であった。主な副作用(2%以上)は、プラセボ群では悪心/嘔吐であり、10mg 群では味覚障害、悪心/嘔吐、20mg 群では味覚障害、悪心/嘔吐、咽喉症状であった。

以上より、スマトリプタン点鼻液 10mg 及び 20mg は片頭痛治療薬として有効かつ忍容性が良好な薬剤であることが示された。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は 1 回 20mg を鼻腔内投与、1 日 40mg 以内である。

### 3) 安全性試験

＜外国人における成績＞

海外で片頭痛を対象とした 12 ヶ月間における片頭痛発現時投与試験(スマトリプタン点鼻液 20mg、オープン試験)を実施した結果、前半 6 ヶ月及び後半 6 ヶ月の頭痛改善率の平均値はそれぞれ 78% (評価例数: 116 例)、75% (評価例数: 113 例)と同様の改善率を示し、スマトリプタン点鼻液 20mg/回を長期にわたる複数回の発作に投与しても有効性は低下しなかった。副作用発現回数は、延べ発作回数 6,382 回中 924 回(14%)であった。

なお、本試験での頭痛改善率は当該期間中に症例ごとの頭痛改善(投与 120 分後)をみた発作の割合とした。

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

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

使用成績調査における安全性及び有効性は以下のとおりである。

収集された 2,537 例のうち、安全性解析対象症例 2,126 例の副作用発現率は、5.5% (116/2,126 例)であった。また、有効性解析対象症例 2,059 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」と判断された割合は 87.9% (1,810/2,059 例)であった<sup>7)</sup>。

7) 竹島多賀夫ほか: 診断と治療, 2006; 94: 2149.

#### 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

なし

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

片頭痛の発現機序は十分に解明されていないが、頭蓋内外の血管が過度に拡張することが要因の一つであると考えられている。脳血管の過度の拡張を引き起こす物質として、アセチルコリン、ヒスタミン、ブラジキニン、CGRP、サブスタンス P 等の各種ペプチドがあげられるが、特に、5-HT に関しては、片頭痛発作中に血小板中の 5-HT 濃度が低下していることや片頭痛発作後に 5-HT の代謝産物である 5-HIAA (5-hydroxyindolacetic acid : 5-ヒドロキシインドール酢酸) が尿中に増加すること、レセルピン投与により血中 5-HT 濃度が減少すると片頭痛発作が起こること、5-HT の静脈内投与により発作が改善されることなどから、片頭痛発作に重要な関わりを持つことが考えられている。しかし、5-HT 自身は、多くの重篤な副作用を引き起こすため、治療薬としては適さない。

5-HT 受容体は、リガンドバインディング試験や薬理的性質等により 5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3</sub> 等のサブタイプに分類されているが、5-HT<sub>1</sub> 受容体はさらに、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub> 等に分類されている。これらのうち、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub> 受容体は、ヒトやイヌの脳底動脈等の脳動脈に多く存在しており、片頭痛との関係が考えられている。

5-HT<sub>1</sub> 受容体作動薬であるスマトリプタンコハク酸塩は、5-HT<sub>1</sub> 受容体特に 5-HT<sub>1B</sub> 及び 5-HT<sub>1D</sub> 受容体に対して選択性が高く、硬膜血管等の脳血管系に対して収縮作用を示すが、末梢血管系に対してはほとんど作用を示さないか、弱い作用しか示さない。頭痛発作時には過度に拡張した頭蓋内外の血管を収縮させることにより片頭痛を改善すると考えられる。また、近年、三叉神経終末から放出される CGRP が、三叉神経支配下の血管周囲に炎症を起こし、これが片頭痛の原因の一つになっているという説もある。スマトリプタンコハク酸塩は、三叉神経終末からの CGRP 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。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 5-HT<sub>1</sub> 受容体に対する選択性 (*in vitro*)

ラット、ウシの脳神経細胞膜を用いて、リガンドバインディングアッセイで、各種受容体に対するスマトリプタンコハク酸塩の親和性を求めた。

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

その結果、スマトリプタンコハク酸塩は、5-HT<sub>1D</sub> 受容体に対して高い親和性を示し、5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対しても 5-HT<sub>1D</sub> 受容体の約 1/5 の親和性を示した。しかし、5-HT<sub>1C</sub>、5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3</sub> 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<sub>1D</sub> 受容体に対して、スマトリプタンコハク酸塩と同程度の親和性を示したが、他の 5-HT 受容体やアドレナリン受容体、ドパミン受容体等に対しても親和性を示し、特異性は認められなかった<sup>8)</sup>。

スマトリプタンコハク酸塩は、イヌ摘出伏在静脈標本 (5-HT<sub>1</sub> 受容体) を用量依存的に収縮させ、この作用は、非特異的 5-HT<sub>1</sub> 受容体拮抗薬メチオテピンにより競合的に抑制されたが、他の受容体拮抗薬により影響されなかった。また、ウサギ摘出大動脈標本 (5-HT<sub>2</sub> 受容体) 及びモルモット摘出回腸縦走筋標本 (5-HT<sub>3</sub> 受容体) に対してはほとんど作用を示さなかった<sup>9)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

スマトリプタンコハク酸塩の各種受容体に対する親和性

受容体	Ki 値 (nM)	
	ジヒドロエルゴタミン	スマトリプタン
セロトニン受容体		
5-HT <sub>1A</sub>	1.2±0.2	100±20
5-HT <sub>1C</sub>	39±10	>10,000
5-HT <sub>1D</sub>	19±3	17±3
5-HT <sub>2</sub>	78±20	>10,000
5-HT <sub>3</sub>	>10,000	>10,000
アドレナリン受容体		
α <sub>1</sub>	6.6±0.9	>10,000
α <sub>2</sub>	3.4±0.5	>10,000
β	960±30	>10,000
ドパミン受容体		
ドパミン 1	700±100	>10,000
ドパミン 2	98±10	>10,000
その他		
ムスカリン受容体	>10,000	>10,000
ベンゾジアゼピン受容体	>10,000	>10,000

mean±S.E. n=3~5

受容体はラット及びウシの脳神経細胞膜から調製した。

スマトリプタンのデータは Peroutka McCarthy (1989) より引用。

Ki 値：受容体との親和性を表す指標で、値が小さいほど親和性が高い。

スマトリプタンコハク酸塩のヒト 5-HT<sub>1</sub> 受容体サブタイプに対する親和性

5-HT <sub>1</sub> 受容体サブタイプ	スマトリプタンコハク酸塩	5-HT
	pKi	pKi
1D (1Dα) 注)	7.9±0.1	8.1±0.04
1B (1Dβ) 注)	7.9±0.1	8.6±0.1

mean±S.E. n≥3

注) 5-HT<sub>1Dα</sub> 及び 5-HT<sub>1Dβ</sub> 受容体はそれぞれ 5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>1B</sub> 受容体と改められた。

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

pKi : Ki 値の負対数。値が大きいほど親和性が高い。

### 2) 摘出血管に対する作用 (in vitro)

スマトリプタンコハク酸塩は、ヒト及びイヌの摘出脳底動脈標本<sup>10), 11)</sup>、イヌ摘出中大脳動脈標本<sup>10)</sup>、ヒトの摘出中硬膜動脈、側頭動脈、大脳動脈標本<sup>12)</sup>、摘出硬膜中の動脈<sup>13)</sup> に対して用量依存的な収縮作用を示した。イヌ脳底動脈の収縮作用は、5-HT<sub>1</sub> 受容体拮抗薬メチオテピン<sup>10)</sup> と 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体拮抗薬の GR55562 により抑制されたが、5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗薬ケタンセリン<sup>10)</sup> 及び 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬オンダンセトロンでは影響されなかった。

また、スマトリプタンコハク酸塩は、イヌの摘出冠動脈や大腿動脈標本に対してほとんど作用を示さなかった<sup>14)</sup> が、ヒト摘出冠動脈において、トロンボキサン A<sub>2</sub> 作用薬である U-46619 の 0.1μM で得られる収縮反応に対し、約 10%の収縮作用を示した<sup>15)</sup>。

3) 麻酔動物における各種血管床に対する作用<sup>16)</sup>

スマトリプタンコハク酸塩は、皮下及び静脈内投与において麻酔したイヌの頸動脈血管抵抗を用量依存的に上昇させた。特に静脈内投与では大動脈、上腸間膜動脈、椎骨動脈等の血管抵抗に対しては、ほとんど作用しなかった。この頸動脈血管抵抗上昇は、メチオテピンにより抑制されたが、他の拮抗薬によりほとんど影響を受けなかった。また、麻酔ネコでも頸動脈血管抵抗を用量依存的に上昇させた。

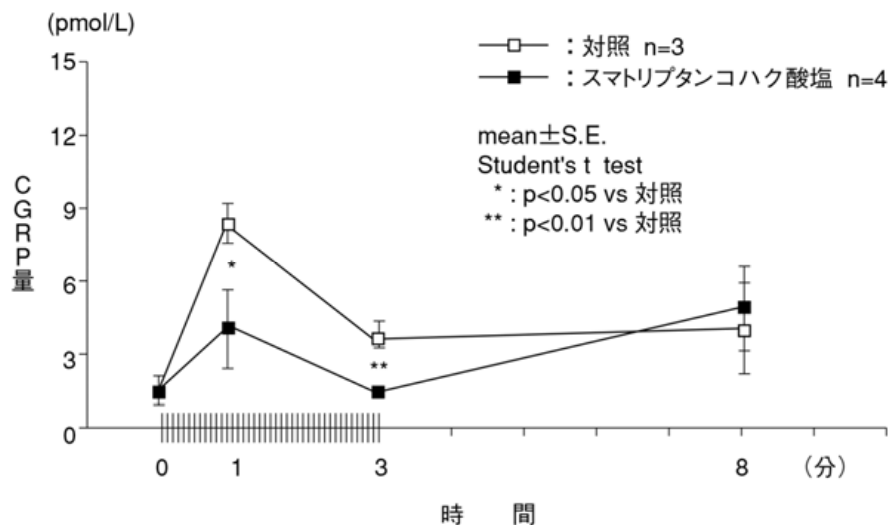
4) 5-HT<sub>1A</sub>受容体に対する作用

バインディングアッセイで 5-HT<sub>1A</sub> 受容体にも親和性を示したが、スマトリプタンコハク酸塩は、モルモット摘出回腸の電気刺激による収縮に対して作用を示さず、ラットに 5-HT<sub>1A</sub> 受容体作動薬である 8-OH-DPAT を投与した時に認められる特徴的な行動変化を起こさず、さらに、ラット背側縫線核に投与しても、弱い血圧、心拍数の低下を示したに過ぎないなど、5-HT<sub>1A</sub> を介すると考えられる薬理作用は、ほとんど認められなかった。

## 5) 三叉神経に対する作用

a) ラット三叉神経刺激により放出される CGRP に対する作用（腹腔内投与）<sup>17)</sup>

麻酔ラットを用いて、三叉神経節の電気刺激により硬膜動脈血中へ放出される CGRP 量に対するスマトリプタンコハク酸塩の作用を検討した。その結果、三叉神経節の電気刺激により放出される CGRP 量は、スマトリプタンコハク酸塩（300 $\mu$ g/kg、i.p.）により有意に抑制された。



ラット三叉神経刺激により放出される CGRP 量に対する作用

## b) ヒト片頭痛発作時の血中ニューロペプチドの変化

<外国人における成績>

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.)。

なお、片頭痛発作時における CGRP の上昇は、スマトリプタンの 3mg 又は 6mg<sup>注)</sup> の皮下投与により抑制されることも報告されている<sup>18)</sup>。

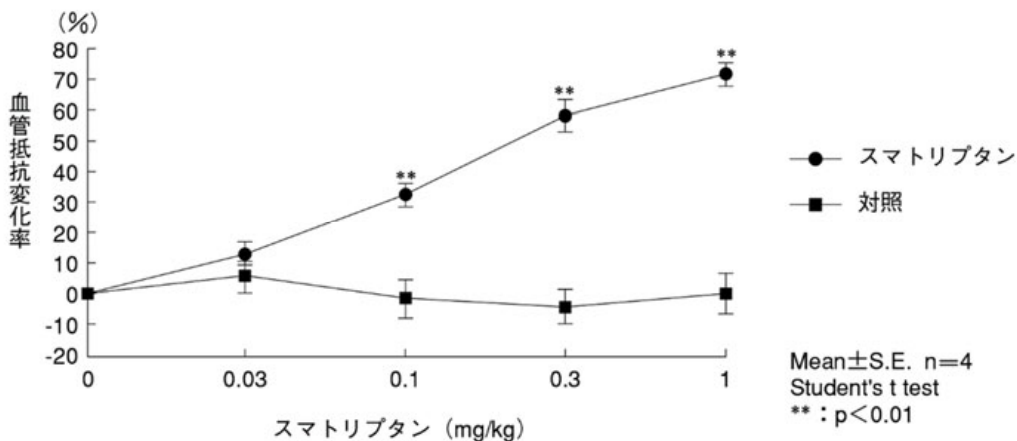
注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は 1 回 20mg を鼻腔内投与、1 日 40mg 以内であり、本邦において承認されているイミグラン注・キット皮下注の用法・用量は 1 回 3mg を皮下投与、1 日 6mg を超えないこと、である。



6) 鼻腔内投与による効力を裏付ける試験成績

麻酔したイヌにスマトリプタンを累積的 (0.03、0.1、0.3、1mg/kg) に鼻腔内投与し、頸動脈に装着した電磁血流計プローブを介して頸動脈血流量の変化を測定した。頸動脈の血管抵抗は平均血圧 (左大腿動脈カニューレより圧トランスデューサーを介して測定) 及び頸動脈血流量より算出した。その結果、スマトリプタンを鼻腔内に投与することにより、用量依存的な頸動脈血管抵抗の上昇が認められた。この頸動脈血管抵抗の上昇は、コントロール群と比較して 0.1mg/kg 以上の投与で有意であった。

スマトリプタンは鼻腔内投与によって麻酔イヌの頸動脈血管抵抗を上昇させたことから、鼻腔内投与により片頭痛改善作用を示すと考えられる。

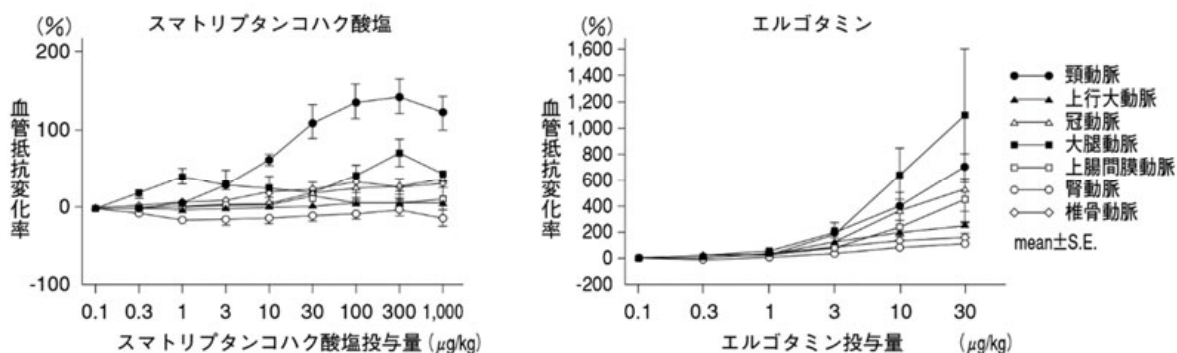


麻酔イヌ頸動脈血管床に対するスマトリプタン鼻腔内投与による作用

7) 麦角アルカイドとの試験成績

a) 頸動脈及びその他各種血管床に対する作用 (静脈内投与)

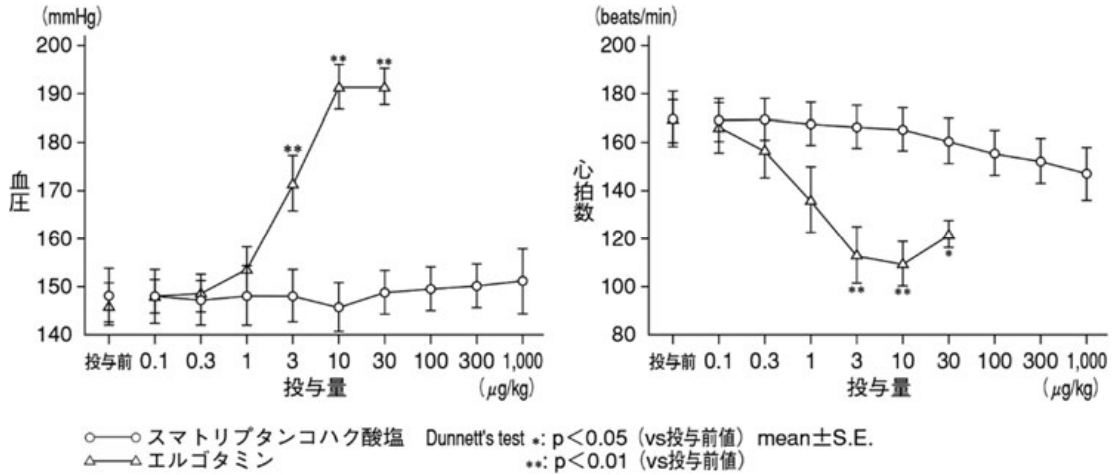
麻酔したイヌの動脈に装着した電磁血流プローブにより血流量を測定し、血流量と血圧から血管抵抗を算出した。スマトリプタンコハク酸塩 (0.1~1,000µg/kg) 及びエルゴタミン (0.1~30µg/kg) を累積的に静脈内投与し、各種動脈の血管抵抗に対する作用を検討した。その結果、スマトリプタンコハク酸塩及びエルゴタミンは、頸動脈血管抵抗を用量依存的に増加させた。また、エルゴタミンは上行大動脈、冠動脈、上腸間膜動脈、腎動脈の血管抵抗を用量依存的に増加させたが、スマトリプタンコハク酸塩は、それらの血管抵抗に対してほとんど作用を示さないか、示してもわずかなものであった<sup>16)</sup>。



各種血管床に対する作用

b) 血圧、心拍数に対する作用（静脈内投与）

麻酔したイヌの大腿動脈にカニューレを装着し、圧トランスジューサを介して、血圧及び心拍数を測定した。スマトリプタンコハク酸塩（0.1～1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）とエルゴタミン（0.1～30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）は累積的に静脈内に投与した。その結果、スマトリプタンコハク酸塩投与による血圧の変動はほとんど認められず、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の用量で心拍数の減少傾向がみられたが、有意差は認められなかった。一方、エルゴタミンは、用量依存的な血圧の上昇と心拍数の減少を示した<sup>16)</sup>。



血圧及び心拍数に対する作用

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

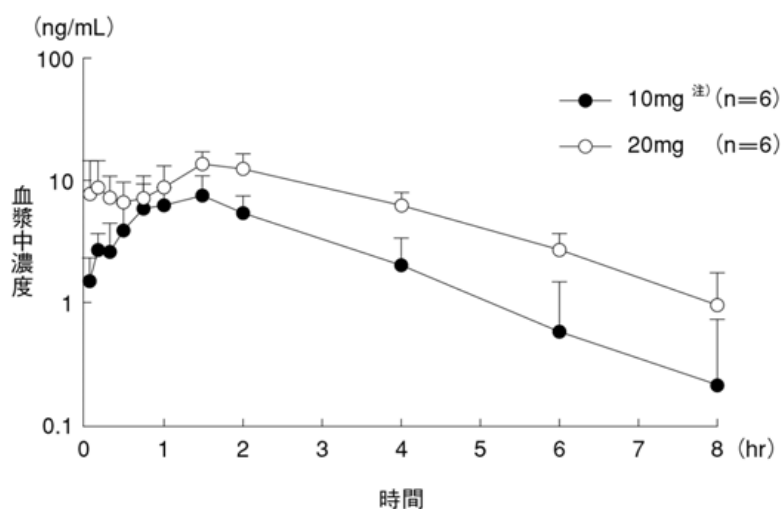
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

日本人健康成人男性 6 例にスマトリプタン点鼻液 10mg<sup>注)</sup> 及び 20mg を単回鼻腔内投与した時の血漿中スマトリプタン濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。本剤は鼻腔内投与後速やかに吸収され、投与 10 分後に鼻腔粘膜からの吸収による最初のピークを認め、1.5 時間後には嚥下により消化管から吸収された第 2 のピークを認めた。消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は約 2 時間であった。

なお、外国人健康成人男性にスマトリプタン点鼻液 20mg を単回鼻腔内投与した時の薬物動態パラメータは、日本人の成績と大きな差を認めなかった。また、外国人健康成人女性にスマトリプタン点鼻液 20mg を単回鼻腔内投与した時の薬物動態パラメータは、健康成人男性の成績と大きな差を認めなかった。

健康男性における単回鼻腔内投与時の血漿中濃度 (平均値±標準偏差)



投与量	被験者数	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng·hr/mL)
10mg <sup>注)</sup>	6 例	6.4±2.7	1.10±0.21	1.54±1.10	23.9±10.2
20mg	6 例	12.2±2.9	1.30±0.73	1.87±0.53	54.2±13.3

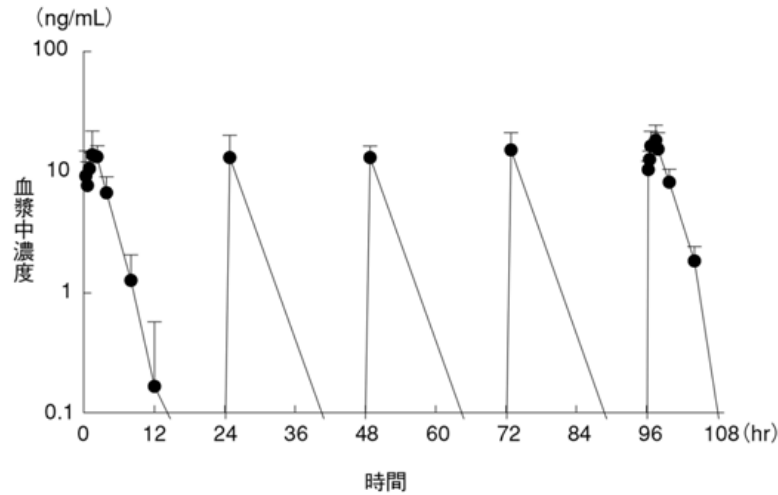
(平均値±標準偏差)

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は 1 回 20mg を鼻腔内投与、1 日 40mg 以内である。

2) 反復投与

日本人健康成人男性 6 例にスマトリプタン点鼻液 20mg を 1 日 1 回、5 日間反復鼻腔内投与した時の血漿中スマトリプタン濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。投与 5 日目の最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) は投与 1 日目と比較して約 1.3 倍高値を示したが、最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) 及び  $t_{1/2}$  は同様の値であり、スマトリプタン点鼻液の反復投与による蓄積性はなく、薬物動態は変化しないと考えられた。

健康成人における反復鼻腔内投与時の血漿中濃度 (平均値±標準偏差)



投与量	投与日	被験者数	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
20mg 1日1回 5日間	第1日目	6例	13.0±3.6	1.39±0.75	1.83±0.64	60.8±16.3
	第5日目	6例	17.3±3.9	1.27±0.24	1.80±0.59	75.9±20.4

(平均値±標準偏差)

3) 肝機能障害患者

<外国人における成績>

中等度の肝機能障害患者男女 8 例及び健康成人男女 8 例にスマトリプタン錠 50mg を単回経口投与した時、健康成人と比較して肝機能障害患者の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は約 1.8 倍に上昇した。

$T_{max}$  及び  $t_{1/2}$  に関しては大きな差は認められなかった。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は 1 回 20mg を鼻腔内投与、1 日 40mg 以内であり、本邦において承認されているイミグラン錠の用法・用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内である。

4) 経口投与時の薬物動態との比較

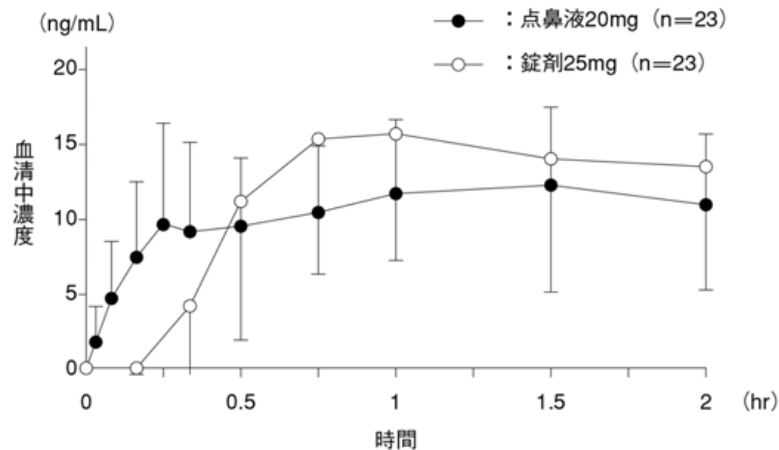
<外国人における成績>

健康成人男性 24 例にスマトリプタン点鼻液 20mg 及び錠剤 25mg を単回投与した時の投与後 2 時間までの血清中濃度推移は次ページのとおりである。本剤では、経口投与と比較して、鼻腔粘膜からの吸収と思われる速やかな血中濃度の上昇を認めた<sup>19)</sup>。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は 1 回 20mg を鼻腔内投与、1 日 40mg 以内であり、本邦において承認されているイミグラン錠の用法・用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内である。

## VII. 薬物動態に関する項目

健康成人における点鼻液及び錠剤単回投与時の血清中濃度（平均値±標準偏差）



### 5) 皮下及び経口投与時の薬物動態

健康成人男性に注射液 3mg 及び錠剤 50mg を単回投与した時の薬物動態パラメータは下記の通りである。

製剤	投与量	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng·hr/mL)
注射液	3mg	0.21±0.05	1.46±0.30	44.0±17.5	46.3±12.2
錠剤	50mg	1.8±0.9	2.2±0.3	32.6±8.4	117.8±23.7

(平均値±標準偏差)

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は1回 20mg を鼻腔内投与、1日 40mg 以内であり、本邦において承認されているイミグラン注・キット皮下注の用法・用量は1回 3mg を皮下投与、1日 6mg を超えないこと、イミグラン錠の用法・用量は1回 50mg を経口投与、1日 200mg 以内である。

### (4) 中毒域

該当資料なし

### (5) 食事・併用薬の影響

<外国人における成績>

モノアミンオキシダーゼ A 阻害薬（モクロベミド）を予め単回あるいは反復経口投与することにより、本剤の AUC は増加（経口投与：約 4.4 倍、皮下投与：約 1.8 倍）し、消失半減期が延長（経口及び皮下投与：約 1.4 倍）した<sup>20)</sup>。

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<sup>21)、22)</sup>。

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

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

## (2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ<sup>19)</sup>

<外国人における成績>

健康成人男性 24 例に、スマトリプタン点鼻液 20mg を単回鼻腔内投与した時の皮下投与に対する相対的バイオアベイラビリティは、平均 16%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：健康成人男性 24 例に、スマトリプタン点鼻液 20mg を単回鼻腔内投与した時の全身クリアランスは平均 7.00L/min (CL/F) であった。

腎クリアランス：健康成人男性 24 例に、スマトリプタン点鼻液 20mg を単回鼻腔内投与した時の腎クリアランスは平均 0.21L/min (CLr) であった。

## (6) 分布容積

健康成人男性 16 例に、スマトリプタン錠 50mg を単回経口投与した時の分布容積は、平均 1,416L (Vd/F) であった。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は 1 回 20mg を鼻腔内投与、1 日 40mg 以内であり、本邦において承認されているイミグラン錠の用法・用量は 1 回 50mg を経口投与、1 日 200mg 以内である。

## (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

吸収部位

「1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

<参考>吸収率 (ラット、イヌ)

ラットに、<sup>14</sup>C]スマトリプタン 5mg/kg を鼻腔内投与したとき、静脈内投与時の AUC との比較で算出した鼻腔内投与時の吸収率は 23~31%であった。

一方、イヌに 1mg/kg で鼻腔内投与したとき、静脈内投与時の AUC との比較で算出した鼻腔内投与時の吸収率は良好であった。

<参考>腸肝循環

腸肝循環が生じる場合、高い胆汁中排泄及びグルクロン酸抱合体の存在が前提となる。しかしながら、動物における胆汁中排泄は低く、ヒトでも同様と考えられること、また、ヒトにおけるスマトリプタンの主代謝物はインドール酢酸体及びそのグルクロン酸抱合体と考えられることから、ヒトでスマトリプタンが腸肝循環する可能性は低いと考えられた。

#### 4. 分布

##### (1) 血液－脳関門通過性

ほとんど通過しない<sup>23)</sup>。

<参考>組織内分布試験(ラット)<sup>24)</sup>

ラットに [<sup>14</sup>C] 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、投与後 4 時間までに単回投与量の 15% が胎児側に移行した<sup>25)</sup>。

<参考>胎児への移行性(ラット)<sup>24)</sup>

1) 妊娠 12 日目ラットに [<sup>14</sup>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。

2) 妊娠 18 日目ラットに [<sup>14</sup>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<sup>26)</sup>

<外国人における成績>

5 例の授乳婦に、スマトリプタン注射液 6mg を単回皮下投与したところ、乳汁中濃度は投与量の 0.24% であった。

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は 1 回 20mg を鼻腔内投与、1 日 40mg 以内であり、本邦において承認されているイミグラン注・キット皮下注の用法・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

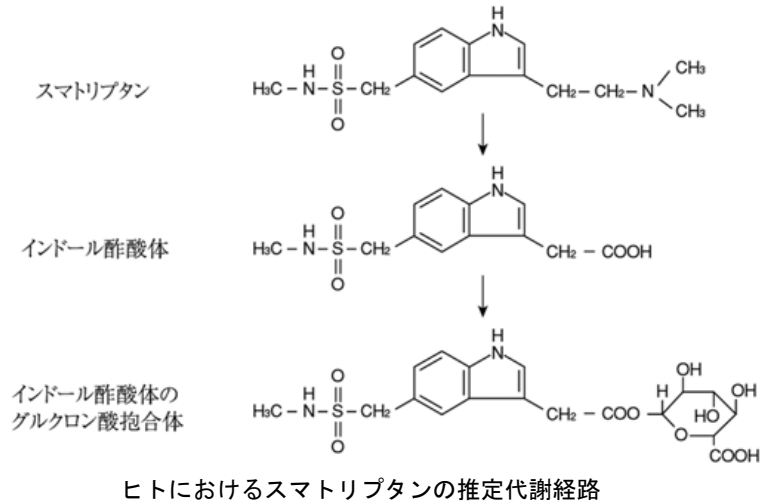
<参考>その他の組織への移行性(ラット)<sup>24)</sup>

ラットに [<sup>14</sup>C] スマトリプタンコハク酸塩 0.5mg/kg を単回皮下投与したところ、大部分の組織中放射能は投与後 1 時間に最高濃度を示した後速やかに消失し、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 28.0%、インドール酢酸体 36.9%、インドール酢酸体グルクロン酸抱合体 11.4%であった。



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

注) 本剤の片頭痛に対して承認されている用法・用量は 1 回 20mg を鼻腔内投与、1 日 40mg 以内であり、本邦において承認されているイミグラン注・キット皮下注の用法・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

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験において、モノアミンオキシダーゼ A の阻害剤による強い代謝阻害作用が認められ、本剤は主にモノアミンオキシダーゼ A により代謝されると考えられる<sup>27)</sup>。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

投与初期から血漿中に代謝物（インドール酢酸体）が認められたことから、初回通過効果を受けるものと考えられる。

## (4) 代謝物の活性の有無及び比率

*In vitro* において、スマトリプタンの主要代謝物であるインドール酢酸体は、5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub> 受容体に対して活性を示さない<sup>28)</sup>。

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない



## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

主に腎。

<参考>排泄経路（ラット、イヌ）

ラットに [<sup>14</sup>C] スマトリプタン 5mg/kg を鼻腔内投与した時、投与後 168 時間までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ、投与量の 81.9～85.8%及び 18.4～23.0%であった。さらに屍体残存率は 1%以下であった。イヌに [<sup>14</sup>C] スマトリプタン 1mg/kg を鼻腔内投与した時、投与後 168 時間までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ、投与量の 64.8～66.1%及び 12.9～15.9%であった。

以上のように、ラット及びイヌにスマトリプタンを鼻腔内投与した時の排泄は速やかで、放射能の大部分は投与 24 時間後までに排泄された。また、主たる排泄経路は尿であった。

### (2) 排泄率

健康成人男性 6 例にスマトリプタン点鼻液 20mg を単回鼻腔内投与した時のスマトリプタン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 3%及び約 50%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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項として設定した。本剤の成分に対して過敏症の既往のある患者では本剤の投与により、さらに重篤な過敏症状が発現するおそれがある。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(2) 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症（冠動脈攣縮）のある患者〔不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれることがある〕

（解説）

心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症のある患者にスマトリプタン（注射液）を投与した結果、心筋虚血、冠血管攣縮等が発現した例が報告されている<sup>29)~31)</sup>。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(3) 脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者〔脳血管障害や一過性脳虚血性発作があらわれることがある〕

（解説）

脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者では、本剤の血管収縮作用により、脳血管障害があらわれる可能性があることから設定した。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(4) 末梢血管障害を有する患者〔症状を悪化させる可能性が考えられる〕

（解説）

末梢の血管障害によってみられる病態としては、虚血性大腸炎、レイノー現象、Buerger 病、閉塞性動脈硬化症などが考えられるが、末梢血流障害のある患者においては、本剤の血管収縮作用によって、症状を悪化させる可能性が考えられることから設定した。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(5) コントロールされていない高血圧症の患者〔一過性の血圧上昇を引き起こすことがある〕

（解説）

本剤の血管収縮作用により、一過性の血圧上昇を引き起こす可能性が考えられることから設定した。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(6) 重篤な肝機能障害を有する患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるので、重篤な肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある〕

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### （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。

### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (7) エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、あるいは他の 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬を投与中の患者  
[「相互作用」の項参照]

### （解説）

セロトニン受容体に作用する、エルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤投与中の患者に本剤を投与した場合、薬理的相加作用により重篤な血管の攣縮の発現する危険性が高まるおそれがある。また、他の 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬を投与中の患者に本剤を投与した場合にも同様に、血管収縮等の作用を相互に増強させるおそれがある。したがって、エルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤、ならびに他の 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬を投与して 24 時間以内の患者への本剤の投与は禁忌とした。（「7. 相互作用 (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (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 [「相互作用」の項参照]

### （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<sup>20)</sup>ことから MAO 阻害剤によって本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強される可能性が考えられる（「7. 相互作用 (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）ことから設定した。健康成人女性（42 名）を対象とした試験において、MAO-A 阻害剤を反復経口投与後にスマトリプタン注射液を単回皮下投与したとき、スマトリプタンの AUC<sub>0~∞</sub>は 1.8 倍に増加、クリアランスは 44%に低下、半減期は 1.4 倍に延長した。また、健康成人男女（計 10 名）を対象とした試験において MAO-A 阻害剤を単回経口投与後に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<sub>0~∞</sub>は 4.4 倍、C<sub>max</sub> は 2.6 倍に増加し、半減期は 1.4 倍に延長したとの報告がある<sup>20)</sup>。なお、一般的には MAO 阻害剤の影響は 2 週間といわれている<sup>32)</sup>。MAO 阻害剤として知られる薬剤には、塩酸セレギリン、モクロベミド（本邦未発売）がある。（「7. 相互作用 (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

## 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

## 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

## 5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 虚血性心疾患の可能性のある患者（例えば、虚血性心疾患を疑わせる重篤な不整脈のある患者、閉経後の女性、40 歳以上の男性、冠動脈疾患の危険因子を有する患者）[不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれるおそれがある]

**（解説）**

虚血性心疾患は心筋の血行障害により生じるが、その原因は冠動脈硬化による冠動脈の狭窄、攣縮、血栓による閉塞などがほとんどである。

一般に冠動脈疾患の危険因子としては、脂質代謝異常、喫煙、高血圧、糖尿病、肥満、ストレスなどが挙げられている。また、女性ホルモン（エストロゲン）は動脈硬化を抑制することから、虚血性心疾患は閉経前の女性には少なく、中年以降の男性、閉経後の女性に多いといわれている。以上のことから、胸痛、胸部圧迫感が随伴する等の虚血性心疾患を疑わせるような重篤な不整脈のみられる患者、閉経後の女性、40歳以上の男性、冠動脈疾患の危険因子を有する患者などに本剤を投与する場合には、不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれるおそれがある。

海外において、更年期障害のためホルモン補充療法をうけている患者に、スマトリプタン（錠剤）を投与して心筋梗塞がみられたという報告がある<sup>33)</sup>。

**慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (2) てんかん様発作の既往歴のある患者あるいはてんかん様発作発現を来す危険因子のある患者（脳炎等の脳疾患のある患者、痙攣の閾値を低下させる薬剤を使用している患者等）〔てんかん様発作が発現したとの報告がある（「相互作用」の項参照）〕

**（解説）**

海外において、てんかん様発作の既往歴のある患者、脳炎等の脳疾患のある患者、痙攣の閾値を低下させることが知られている薬剤<sup>34)</sup> <sup>35)</sup>を使用している患者等が、スマトリプタン投与後にてんかん様発作を発現したという症例が報告されていることから設定した。

てんかん様発作が認められた場合には、以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、痙攣の閾値を低下させる薬剤として知られる薬剤には、MAO阻害剤（併用禁忌）、三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬等の向精神薬、抗うつ薬がある。（「7. 相互作用（2）併用注意とその理由」の項参照）

**慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (3) 肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるので、重篤な肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある〕

**（解説）**

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項（6）（解説）参照

**慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (4) 腎機能障害のある患者〔本剤は腎臓を介して排泄されるので、重篤な腎機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある〕

**（解説）**

本剤の排泄経路を考慮して設定した。

**慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

**（解説）**

高齢者におけるスマトリプタンの薬物動態は、健康成人と顕著な差がないことが認められている<sup>28)</sup>。しかしながら、一般に、高齢者では肝機能、腎機能等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。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

**慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）

- (6) スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者 [本剤はスルホンアミド基を有するため、交叉過敏症（皮膚の過敏症からアナフィラキシーまで）があらわれる可能性がある]

（解説）

本剤はスルホンアミド基を有するため、理論的に、スルホンアミド系薬剤との交叉過敏が推測されることから設定した。

発疹、そう痒等の過敏症状、ショックの前駆症状（不快感、口内異常感、めまい、発汗等）があらわれた場合には、以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、サルファ剤、チアジド系降圧利尿剤、スルホニル尿素系血糖降下剤等のスルホンアミド系薬剤とスマトリプタンとの交叉過敏症の実際の報告はない。

＜参考＞

スルホンアミド系薬剤（化学構造上スルホンアミド基（ $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ ）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

**慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）

- (7) コントロールされている高血圧症患者 [一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇が少数の患者でみられたとの報告がある]

（解説）

スマトリプタン投与により、一過性の血圧上昇及び末梢血管抵抗の上昇が起こることが報告されている<sup>28)</sup>。

**慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）

- (8) 脳血管障害の可能性のある患者 [脳血管障害があらわれるおそれがある]

（解説）

脳血管障害、一過性の脳虚血性発作と診断されたことはないが、問診（家族歴、リスクファクター等を含む）や現存する症状等にて脳血管障害の既往が疑われる患者においては、本剤投与前に、より詳細な診察、検査を行うこと。

なお、脳血管障害が認められた場合には、本剤の投与は避けること。（「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項（3）参照）

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

**重要な基本的注意**

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

（解説）

本剤投与後に、患者が胸痛、胸部圧迫感等の狭心症様の症状を訴えた場合には、以後の投与を中止し、虚血性心疾患の有無を調べるための適切な検査（心電図等）を実施すること。

また、虚血性心疾患が強く疑われた場合には、本剤の再投与を避けること。

海外においてスマトリプタン（注射液）投与後に胸痛が見られていた患者に虚血性心疾患が診断もしくは疑われたという報告がある<sup>30), 36)</sup>。

#### 重要な基本的注意

- (2) 心血管系の疾患が認められない患者においても、重篤な心疾患が極めてまれに発生することがある。このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### （解説）

海外において、心臓血管系の基礎疾患がない症例で、心筋梗塞を誘発したとの報告がある<sup>36)</sup>が、これらの患者には、無症候性の心疾患患者が含まれていた可能性がある。

したがって、心臓血管系の基礎疾患が認められない患者においても、本剤投与後に心疾患が疑われる症状が発現した場合には、以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 重要な基本的注意

- (3) 片頭痛あるいは本剤投与により眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事させないよう十分注意すること。

#### （解説）

海外において「眠気」はスマトリプタンに最も多い有害事象の一つとして報告<sup>37)</sup>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<sup>38), 39)</sup>。

したがって、本剤との関連性は明らかではないが、本剤投与後には、自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事することのないよう患者に対して十分注意を喚起すること。

#### 重要な基本的注意

- (4) 本剤を含むトリプタン系薬剤により、頭痛が悪化することがあるので、頭痛の改善を認めない場合には、「薬剤の使用過多による頭痛」<sup>40)</sup>の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

#### （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。

7. 相互作用

相互作用

本剤は、主としてモノアミンオキシダーゼ（MAO）で代謝される（「薬物動態」の項参照）。

(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
<b>エルゴタミン</b> 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） <b>エルゴタミン誘導体含有製剤</b> ジヒドロエルゴタミンメシル 酸塩（ジヒデルゴット） エルゴメトリンマレイン酸塩 （エルゴメトリンF） メチルエルゴメトリンマレイ ン酸塩（メテルギン）	血圧上昇又は血管攣縮が増強さ れるおそれがある。 本剤投与後にエルゴタミンある いはエルゴタミン誘導体含有製 剤を投与する場合、もしくはそ の逆の場合は、それぞれ24時間 以上の間隔をあけて投与するこ と。	5-HT <sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬との薬理 的相加作用により、相互に作用 （血管収縮作用）を増強させる。

（解説）

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項（7）（解説）参照

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
<b>5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬</b> ゼルミトリプタン（ゾーミッ グ） エレ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）	血圧上昇又は血管攣縮が増強さ れるおそれがある。 本剤投与後に他の5-HT <sub>1B/1D</sub> 受容 体作動型の片頭痛薬を投与する 場合、もしくはその逆の場合は、 それぞれ24時間以内に投与しな いこと。	併用により相互に作用を増強さ せる。

（解説）

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項（7）（解説）参照

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
<b>MAO 阻害剤</b>	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）が増加するおそれある ので、MAO 阻害剤を投与中あ るいは投与中止2週間以内の患 者には本剤を投与しないこと。	MAO 阻害剤により本剤の代謝 が阻害され、本剤の作用が増強 される可能性が考えられる。

（解説）

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項（8）（解説）参照

(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
<b>選択的セロトニン再取り込み阻害薬</b> 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 <b>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬</b> 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）はセロトニンの再取り込みを阻害し、セロトニン濃度を上昇させる。したがって、本剤との併用により、セロトニン作用が増強し、脱力感、反射亢進、協調運動障害等のセロトニン症候群を起こす可能性が考えられるため、本剤と選択的セロトニン再取り込み阻害薬の併用には、十分注意すること。

また、海外において、スマトリプタン（注射液）と SSRI であるセルトラリンとの併用で、セロトニン症候群が発現したとの報告がある<sup>41)</sup>。

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<sub>1A</sub> 受容体の遮断作用も有する）などの 5-HT 拮抗薬での薬物治療等の適切な処置を施すこと<sup>42)</sup>。

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
<b>痙攣の閾値を低下させる薬剤</b>	てんかん様発作がおこることがある（「慎重投与」の項参照）。	痙攣の閾値を低下させる可能性がある。

（解説）

「5. 慎重投与内容とその理由」の項（2）参照



## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 副作用

承認時までの調査症例 489 例中、105 例（21.5%）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、鼻症状（鼻炎、刺激感等）27 例（5.5%）、咽喉頭症状（刺激感等）13 例（2.7%）、身体各部の痛み 10 例（2.0%）、苦み 10 例（2.0%）、熱感 8 例（1.6%）、悪心・嘔吐 8 例（1.6%）、潮紅 7 例（1.4%）、倦怠感 7 例（1.4%）、眠気 7 例（1.4%）、めまい 5 例（1.0%）、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等の肝機能検査値異常 5 例（1.0%）であった（承認時）。

使用成績調査 2240 例中、123 例（5.5%）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、鼻症状（鼻炎、刺激感等）26 例（1.2%）、苦み 19 例（0.8%）であった（再審査終了時）。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用

- 1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（頻度不明<sup>注1)</sup>）がまれにあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状（頻度不明<sup>注1)</sup>）をおこすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) てんかん様発作（頻度不明<sup>注1)</sup>）をおこすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 4) 薬剤の使用過多による頭痛（頻度不明<sup>注1)</sup>）があらわれることがあるので、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。

注 1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

#### (解説)

- 1) 本剤投与後に、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。
- 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ので、このような異常が認められた時は、以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。海外において、スマトリプタンの投与後に不整脈、心筋梗塞、心筋虚血等が発現した報告がある<sup>33), 36), 43) ~45)</sup>。
- 3) 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。
- 4) 「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項 (4) (解説) 参照

(3) その他の副作用

その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症 <sup>注2)</sup>		蕁麻疹、発疹等の皮膚症状	
呼吸器	刺激感（痛み、異和感等）・灼熱感	鼻炎（鼻汁、鼻閉、くしゃみ等）、鼻出血、呼吸困難	
循環器		動悸、頻脈、低血圧	一過性の血圧上昇、徐脈、レイノー現象
消化器		悪心、嘔吐	虚血性大腸炎
眼		視野狭窄、暗点	ちらつき、複視、眼振、一過性の視力低下
精神神経系		眠気、めまい、感覚障害（錯感覚、しびれなどの感覚鈍麻等）、振戦	ジストニア
肝臓		肝機能障害	
その他	苦み	痛み <sup>注3)</sup> 、熱感 <sup>注3)</sup> 、倦怠感、冷感 <sup>注3)</sup> 、圧迫感 <sup>注3)</sup> 、脱力感、潮紅、重感 <sup>注3)</sup> 、ひっ迫感 <sup>注3)</sup> 、	

発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果をあわせて算出した。  
注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。  
注2) このような場合には投与を中止すること。  
注3) これらの症状は通常一過性であるが、ときに激しい場合があり、胸部、咽喉頭部を含む身体各部でおこる可能性がある（「重要な基本的注意」の項参照）。また、痛みは頭痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、頸部痛等を含む。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時期	承認時迄	使用成績調査	合計
調査施設数	64	463	527
調査症例数	489	2240	2729
副作用等の発現症例数	105	123	228
副作用等の発現件数	175	170	345
副作用等の発現症例率（%）	21.47%	5.49%	8.35%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
	承認時迄	使用成績調査	合計
血液およびリンパ系障害	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
リンパ節痛	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
心臓障害	2 (0.41%)	7 (0.31%)	9 (0.33%)
動悸	1 (0.20%)	6 (0.27%)	7 (0.26%)
頻脈	1 (0.20%)	1 (0.04%)	2 (0.07%)
耳および迷路障害	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
耳鳴	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
眼障害	6 (1.23%)	1 (0.04%)	7 (0.26%)
眼の異常感	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
眼刺激	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
眼痛	2 (0.41%)	0	2 (0.07%)
眼瞼浮腫	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
眼の知覚低下	0	1 (0.04%)	1 (0.04%)
流涙増加	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
閃輝暗点	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
	承認時迄	使用成績調査	合計
胃腸障害	14 (2.86%)	22 (0.98%)	36 (1.32%)
腹部不快感	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
腹部膨満	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
腹痛	2 (0.41%)	0	2 (0.07%)
上腹部痛	1 (0.20%)	1 (0.04%)	2 (0.07%)
下痢	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
消化不良	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
口唇乾燥	0	1 (0.04%)	1 (0.04%)
悪心	5 (1.02%)	17 (0.76%)	22 (0.81%)
流涎過多	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
嘔吐	2 (0.41%)	4 (0.18%)	6 (0.22%)
口の感覚鈍麻	0	2 (0.09%)	2 (0.07%)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (4.29%)	25 (1.12%)	46 (1.69%)
適用部位反応	0	1 (0.04%)	1 (0.04%)
無力症	0	5 (0.22%)	5 (0.18%)
胸部不快感	1 (0.20%)	6 (0.27%)	7 (0.26%)

(MedDRA/J Version 14.0 にて集計)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄	使用成績調査	合計
胸痛	1 (0.20%)	2 (0.09%)	3 (0.11%)
悪寒	2 (0.41%)	0	2 (0.07%)
異常感	1 (0.20%)	2 (0.09%)	3 (0.11%)
冷感	3 (0.61%)	3 (0.13%)	6 (0.22%)
熱感	9 (1.84%)	2 (0.09%)	11 (0.40%)
倦怠感	6 (1.23%)	5 (0.22%)	11 (0.40%)
疼痛	0	1 (0.04%)	1 (0.04%)
圧迫感	0	1 (0.04%)	1 (0.04%)
口渇	1 (0.20%)	1 (0.04%)	2 (0.07%)
感染症および 寄生虫症	0	2 (0.09%)	2 (0.07%)
鼻炎	0	2 (0.09%)	2 (0.07%)
臨床検査	15 (3.07%)	0	15 (0.55%)
アラニン・アミノ トランスフェラーゼ増加	3 (0.61%)	0	3 (0.11%)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	3 (0.61%)	0	3 (0.11%)
好塩基球数増加	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
血中コレステ ロール増加	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
好酸球数増加	3 (0.61%)	0	3 (0.11%)
γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
ヘマトクリット減少	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
ヘモグロビン減少	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
リンパ球数減少	2 (0.41%)	0	2 (0.07%)
好中球数増加	2 (0.41%)	0	2 (0.07%)
赤血球数減少	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
赤血球数増加	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
白血球数減少	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
白血球数増加	2 (0.41%)	0	2 (0.07%)
血中アルカリホス ファターゼ増加	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
尿中ウロビリ ノーゲン増加	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
代謝および栄 養障害	0	1 (0.04%)	1 (0.04%)
食欲減退	0	1 (0.04%)	1 (0.04%)
筋骨格系および 結合組織障害	3 (0.61%)	5 (0.22%)	8 (0.29%)
関節痛	0	1 (0.04%)	1 (0.04%)
背部痛	1 (0.20%)	2 (0.09%)	3 (0.11%)
筋痙縮	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
四肢痛	0	1 (0.04%)	1 (0.04%)
重感	1 (0.20%)	1 (0.04%)	2 (0.07%)
筋緊張	0	1 (0.04%)	1 (0.04%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄	使用成績調査	合計
神経系障害	27 (5.52%)	49 (2.19%)	76 (2.78%)
浮動性めまい	5 (1.02%)	8 (0.36%)	13 (0.48%)
味覚異常	11 (2.25%)	19 (0.85%)	30 (1.10%)
頭痛	2 (0.41%)	4 (0.18%)	6 (0.22%)
感覚鈍麻	1 (0.20%)	2 (0.09%)	3 (0.11%)
鎮静	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
傾眠	7 (1.43%)	18 (0.80%)	25 (0.92%)
振戦	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
視野欠損	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
精神障害	2 (0.41%)	0	2 (0.07%)
不眠症	2 (0.41%)	0	2 (0.07%)
腎および尿路 障害	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
頻尿	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
呼吸器、胸郭お よび縦隔障害	38 (7.77%)	30 (1.34%)	68 (2.49%)
息詰まり感	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
咳嗽	0	1 (0.04%)	1 (0.04%)
鼻出血	2 (0.41%)	0	2 (0.07%)
過換気	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
鼻閉	4 (0.82%)	4 (0.18%)	8 (0.29%)
鼻乾燥	0	1 (0.04%)	1 (0.04%)
鼻漏	7 (1.43%)	11 (0.49%)	18 (0.66%)
くしゃみ	3 (0.61%)	3 (0.13%)	6 (0.22%)
咽喉刺激感	1 (0.20%)	2 (0.09%)	3 (0.11%)
鼻痛	6 (1.23%)	6 (0.27%)	12 (0.44%)
鼻腔内異常感覚	0	1 (0.04%)	1 (0.04%)
鼻部不快感	10 (2.04%)	2 (0.09%)	12 (0.44%)
鼻粘膜障害	0	2 (0.09%)	2 (0.07%)
口腔咽頭不快感	4 (0.82%)	4 (0.18%)	8 (0.29%)
口腔咽頭痛	8 (1.64%)	2 (0.09%)	10 (0.37%)
皮膚および皮 下組織障害	11 (2.25%)	3 (0.13%)	14 (0.51%)
冷汗	2 (0.41%)	0	2 (0.07%)
湿疹	1 (0.20%)	1 (0.04%)	2 (0.07%)
紅斑	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
多汗症	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
そう痒症	3 (0.61%)	1 (0.04%)	4 (0.15%)
発疹	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
顔面腫脹	2 (0.41%)	0	2 (0.07%)
蕁麻疹	1 (0.20%)	1 (0.04%)	2 (0.07%)
血管障害	6 (1.23%)	6 (0.27%)	12 (0.44%)
潮紅	0	3 (0.13%)	3 (0.11%)
低血圧	0	1 (0.04%)	1 (0.04%)
末梢冷感	1 (0.20%)	0	1 (0.04%)
ほてり	5 (1.02%)	2 (0.09%)	7 (0.26%)

(MedDRA/J Version 14.0にて集計)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

イミグラン点鼻液 20：

使用成績調査で、合併症の有無及び併用薬剤の有無で有意差が認められたが、各層間の副作用に特異な傾向は見られなかった<sup>7)</sup>。

患者背景別副作用発現状況一覧表

検討要因		安全性解析対象症例数	発現症例数	発現率 (%)	$\chi^2$ 検定
合併症	無	1,685	78	4.6	P=0.0010
	有	441	38	8.6	
併用薬剤の有無	無	1,154	44	3.8	P=0.0004
	有	970	71	7.3	
	不明	2	1	50.0	

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと）

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項 (1)（解説）参照

**慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）

(6) スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者 [本剤はスルホンアミド基を有するため、交叉過敏症（皮膚の過敏症からアナフィラキシーまで）があらわれる可能性がある]

（解説）

「5. 慎重投与内容とその理由」の項 (6)（解説）参照

**重大な副作用**

1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（頻度不明<sup>注1)</sup>）がまれにあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

（解説）

「8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」の項（解説）1) 参照

## 9. 高齢者への投与

### 高齢者への投与

本剤は主として肝臓で代謝され、腎臓で排泄されるが、高齢者では肝機能あるいは腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので慎重に投与すること（「慎重投与」の項参照）。

（解説）

「5. 慎重投与内容とその理由」の項（5）（解説）参照

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]。

### 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（2）授乳中の婦人には本剤投与後 12 時間は授乳を避けさせること [皮下投与後にヒト母乳中へ移行することが認められている<sup>26)</sup>]。

（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。

## 11. 小児等への投与

### 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

（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く安全性が確立していないため、本注意を設定した。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 過量投与

#### 過量投与

本剤の消失半減期は約 2 時間であり、過量投与時には、少なくとも 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。本剤に特異的な解毒薬はないので、重症中毒の場合、気道の確保・維持、適度の酸素負荷・換気、循環器系のモニタリング、対症療法を含む集中治療が望ましい。なお、血液透析・腹膜透析の効果は不明である。

#### （解説）

本剤の消失半減期は約 2 時間であり、誤って過量投与した場合には、何らかの症状が認められている間、もしくは少なくとも 10 時間は患者の状態を観察すること。

また、本剤には特異的な解毒薬がないので、症状が認められている場合には必要に応じ対症療法を、重症中毒の場合には、気道の確保・維持、酸素負荷・換気、循環器系のモニタリング等を行うこと。

なお、本剤が血液透析又は腹膜透析により除去可能かどうかについては明らかになっていない。

### 14. 適用上の注意

#### 適用上の注意

投与方法：鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。

薬剤交付時：(1) 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。

(2) 鼻汁、鼻閉のある患者では本剤を投与する前に鼻をかむよう指導すること。

なお、鼻症状のある患者における本剤の安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

#### （解説）

本剤を正しく使用して頂くために、交付時には、本剤添付の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

また、鼻汁、鼻閉がある場合は、鼻をかんでから本剤を投与するよう指導すること。

なお、鼻症状のある患者に対する使用経験が少なく、鼻症状のある患者における安全性は確立していない。

### 15. その他の注意

該当しない

### 16. その他

該当しない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般薬理作用として中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化器系、平滑筋等に対する作用を検討した<sup>46)</sup>。その結果の概略を下表に示した。

スマトリプタンコハク酸塩は高用量において、下表のような軽微な作用を示すが、臨床使用上問題となるような重篤な作用の発現に關与する可能性は少ないと考えられた。

スマトリプタンコハク酸塩の一般薬理作用一覧表（作用を示した項目のみ記載）

試験項目		動物種 (n)	投与経路	投与量	試験成績
一般症状		ラット (5)	s.c.	3~100mg/kg	30mg/kg 以上で皮膚の紅潮、眼瞼下垂、運動機能低下、触刺激に対する反応低下、異常姿勢
			p.o.	30~1000mg/kg	100mg/kg 以上で皮膚の紅潮、300mg/kg で眼瞼下垂、1000mg/kg で流涎
抗眼瞼下垂作用		マウス (10)	s.c.	1~10mg/kg	3mg/kg 以上でレセルピン誘発眼瞼下垂を抑制
脊髄反射		ラット (4)	s.c.	1~10mg/kg	3mg/kg、10mg/kg で約 20% 抑制
呼 吸		麻酔イヌ (4)	s.c.	1~10mg/kg	3mg/kg 以上で呼吸数増加（最大 15 回/分）
摘出心房	収縮力、収縮頻度	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	1、10、100μM	10、100μM で軽度収縮力増大、収縮頻度減少
摘出胃底		ラット (5)	<i>in vitro</i>	1~100μM	10μM 以上で収縮
摘出回腸		モルモット (5)	<i>in vitro</i>	1~100μM	1μM 以上で収縮傾向
摘出気管	ヒスタミン収縮	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	1~100μM	100μM で抑制
局所麻酔作用	皮膚攣縮反射	モルモット (10)	i.d.	0.01~1%	1%で抑制（投与後 10 分まで）

i.d. : 皮内投与

スマトリプタンコハク酸塩の主要代謝物であるインドール酢酸体をマウス、ラットに静脈内投与したところ、軽度な四肢筋緊張の亢進と握力の低下等を示したが、これらは用量依存的なものではなく作用も弱かった。また、ラット、麻酔イヌ、モルモットにおいて、インドール酢酸体は、中枢神経系、呼吸・循環器系及び自律神経系や平滑筋に対して作用を示さなかった。

## (4) その他の薬理試験

該当資料なし

**2. 毒性試験**

スマトリプタンは、既承認の注射液及び錠剤の有効成分であるスマトリプタンコハク酸塩の遊離塩基である。スマトリプタンコハク酸塩に関しては、注射液において単回ならびに反復投与毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、がん原性、その他の毒性（抗原性、依存性、代謝物の毒性）の評価が既になされている（「<参考>スマトリプタンコハク酸塩の毒性試験成績概要」の項参照）。そのため、点鼻液では、臨床投与経路を考慮し、スマトリプタンの単回投与毒性（ラット単回皮下投与毒性試験、イヌ鼻腔内反復投与可能最大量設定試験）、反復投与毒性（ラット1ヵ月間吸入投与毒性試験、イヌ1ヵ月間鼻腔内投与毒性試験及びイヌ13週間鼻腔内投与耐薬性試験）、局所刺激性（ウサギ急性眼粘膜刺激性試験、イヌ27週間投与鼻腔内刺激性試験）及び不純物の毒性を追加評価した。

## (1) 単回投与毒性試験

ラットにおける単回皮下投与毒性試験（250、500、1000、2000mg/kg）では、スマトリプタンの薬理学的作用に基づくと考えられる四肢・耳介等の紅潮がみられたが、投与翌日には消失した。死亡例は2000mg/kgの投与により、雄のみに認められ、ラットにおける概略の致死量は雄で2000mg/kg、雌では2000mg/kgを上回ると判断された。

イヌにおける鼻腔内反復投与可能最大量設定試験では、スマトリプタンの薬理学的作用に基づくと考えられる散瞳、流涎及び耳介・歯肉の紅潮などがみられた。死亡例は認められず、イヌにおける概略の致死量は320mg/dog×2を上回るものと判断された。

## (2) 反復投与毒性試験

ラットにおける1ヵ月間吸入投与毒性試験（11.5、23.3、45.5mg/kg/日）では、吸入投与操作に起因した被毛の汚れ、脱毛及び喉頭に組織学的な刺激性変化が観察され、スマトリプタンの薬理学的作用と関連した体重及び摂餌量の増加が認められた。無毒性量は11.5mg/kg/日と判断された。

イヌにおける1ヵ月間鼻腔内投与毒性試験（6mg/dog×2/日、38mg/dog×2/日、240mg/dog×2/日）では、散瞳、流涎、耳介・歯肉の紅潮などが観察され、240mg/dog×2/日の投与では投与ストレスによる一時的な体重増加抑制が認められた。無毒性量は240mg/dog×2/日と判断された。

イヌにおける13週間鼻腔内投与耐薬性試験（120mg/dog×2/日、240mg/dog×2/日）では、流涎、散瞳が観察され、投与部位である鼻腔あるいは上部気道に異常は認められなかった。無毒性量は240mg/dog×2/日と判断された。

## (3) 生殖発生毒性試験

「<参考>スマトリプタンコハク酸塩の毒性試験成績概要」の項参照

## (4) その他の特殊毒性

## 1) 遺伝毒性

「<参考>スマトリプタンコハク酸塩の毒性試験成績概要」の項参照

## 2) がん原性

「<参考>スマトリプタンコハク酸塩の毒性試験成績概要」の項参照



3) 局所刺激性

ウサギにおける急性眼粘膜刺激性試験（2、20mg/eye）では、点眼 1 時間後に結膜の極軽度な発赤が観察されたが、3 時間後には消失し、Draize 法による眼粘膜刺激性区分は Non-irritant であり、眼粘膜刺激性はないと判断された。

イヌにおける 27 週間投与鼻腔内刺激性試験（60mg/dog×2/日、120mg/dog×2/日）では、散瞳、流涎が観察され、投与ストレスによる一時的な体重及び摂餌量の低下がみられたが、投与部位である鼻腔に異常は認められず、局所刺激性はないと判断された。

4) 不純物の毒性

スマトリプタン（原薬）において 0.1%を超えるあるいはスマトリプタン点鼻液（製剤）において 0.5%を超える規格が設定されている不純物は、GR92635X、GR81349X 及び GI135143X の 3 種類である。これらの不純物の安全性について、一般毒性（ラット 1 ヶ月間吸入投与毒性試験、イヌ 1 ヶ月間鼻腔内投与毒性試験、イヌ 13 週間鼻腔内投与耐薬性試験）、生殖発生毒性（ラット胎児器官形成期皮下投与試験）、遺伝毒性（ラット骨髄小核試験、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球あるいはチャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験）の試験結果を基に評価した。その結果、これらの不純物は規格値内において安全性の点で問題はないものと判断された。

<参考>スマトリプタンコハク酸塩の毒性試験成績概要

(1) 単回投与毒性（皮下投与）

ラットにおける試験では、死亡例は 1.0g/kg 以上の皮下投与で出現した。イヌにおいて死亡例は認められず、概略の致死量は皮下投与で 100mg/kg を上回るものと推察された。紅潮、散瞳、振戦、咆哮などはスマトリプタンコハク酸塩の薬理学的作用に基づく変化と考えられ、自発運動の抑制、鎮静などは高用量の投与に基づくもので、本薬に特異的なものではないと考えられた<sup>47)・48)</sup>。

(2) 反復投与毒性（皮下投与）

ラット及びイヌにおいて四肢の紅潮、咆哮などが観察されたが、いずれもスマトリプタンコハク酸塩の薬理学的作用と関連しているものと考えられた。その他、イヌにおいて体重増加量あるいは摂餌量の減少がみられた。さらに、投与検体の刺激に基づく不快症状及び投与部位の炎症性変化（出血、痂皮形成、硬化、肥厚など）、組織学的な変化を伴わない臨床検査値の変化が認められたが、これらの変化は休薬により回復可能なものであった。無毒性量は 1.0～9.0mg/kg であった。

(3) 遺伝毒性

微生物を用いた遺伝子突然変異試験、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験ならびにラットを用いた小核試験によりスマトリプタンコハク酸塩の遺伝毒性を検討した結果、いずれも陰性で遺伝毒性を認めなかった。

(4) がん原性（経口投与）

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結果、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) 生殖発生毒性（皮下投与）

ラット親動物においては、主に高用量群に投与検体の刺激に基づく不快症状及び投与部位の炎症性変化がみられ、ウサギによる器官形成期投与試験では投与初期に体重の減少がみられたが、親動物の生殖能、次世代の発生、発育及び生殖能にスマトリプタンコハク酸塩投与による影響は認められなかった<sup>49)・50)</sup>。

(6) その他の毒性

1) 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結果、抗原性に問題はないものと判断された。

2) 依存性

毒性又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と考えられたため、依存性試験は実施しなかった。

3) 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投与による急性毒性は、スマトリプタンコハク酸塩のそれと比較して、明らかに弱いものであった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：イミグラン点鼻液 20 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 劇薬、処方箋医薬品

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年（包装に使用期限を表示）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存、遮光（ただし、本剤は噴霧器によって遮光されている。）

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

#### (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）

##### 重要な基本的注意

- (3) 片頭痛あるいは本剤投与により眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事させないように十分注意すること。

（解説）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項 (3)（解説）参照

##### 適用上の注意

薬剤交付時：(1) 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。

- (2) 鼻汁、鼻閉のある患者では本剤を投与する前に鼻をかむよう指導すること。

なお、鼻症状のある患者における本剤の安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

（解説）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項（解説）参照

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

**6. 包装**

イミグラン点鼻液 20 : 0.1mL×6

**7. 容器の材質**

ポリプロピレン、ステンレス、クロロブチルゴム、ガラス

**8. 同一成分・同効薬**

同一成分薬：イミグラン注3、イミグラン錠50、イミグランキット皮下注3mg

同効薬：ゾルミトリプタン、エレトリプタン臭化水素酸塩、リザトリプタン安息香酸塩、  
ナラトリプタン塩酸塩

**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**

承認年月日：2003年4月16日

承認番号：21500AMY00075000

**11. 薬価基準収載年月日**

2003年6月6日

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

該当しない

**13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

イミグラン点鼻液 20

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

[再審査結果通知年月日：平成24年（2012年）12月19日]

**14. 再審査期間**

8年（2011年4月15日満了）

## X. 管理的事項に関する項目

### 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
イミグランキット点鼻液 20	115174901	2160700Q1027	660470003

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Graham JR, et al. : Arch Neurol Psychiatry. 1938 ; 39 : 737.
- 2) Drummond PD, et al. : Ann Neurol. 1983 ; 13 : 32.
- 3) Moskowitz MA, et al. : Trends Pharmacol Sci. 1992 ; 13 : 307.
- 4) Cavazos JE, et al. : Lancet. 1994 ; 343 : 1105.
- 5) Caekebeke JFV : Neurology. 1992 ; 42 : 1522.
- 6) Peikert A, et al. : Eur J Neurol. 1999 ; 6 : 43.
- 7) 竹島多賀夫ほか : 診断と治療. 2006 ; 94 : 2149.
- 8) McCarthy BG, et al. : Headache. 1989 ; 29 : 420.
- 9) 後藤好史ほか : 基礎と臨床. 1993 ; 27 : 3593.
- 10) Connor HE, et al. : Br J Pharmacol. 1989 ; 96 : 379.
- 11) Parsons AA, et al. : Br J Pharmacol. 1989 ; 96 : 434.
- 12) Jansen I, et al. : Cephalalgia. 1992 ; 12 : 202.
- 13) Humphrey PPA, et al. : Serotonin. Molecular Biology, Receptors and Functional Effects. Birkhauser Verlag Basel. 1991 : 421-429.
- 14) Humphrey PPA, et al. : Br J Pharmacol. 1988 ; 94 : 1123.
- 15) Connor HE, et al. : Eur J Pharmacol. 1989 ; 161 : 91.
- 16) 後藤好史ほか : 基礎と臨床. 1993 ; 27 : 3609.
- 17) Buzzi MG, et al. : Neuropharmacology. 1991 ; 30 : 1193.
- 18) Goadsby PJ, et al. : Ann Neurol. 1993 ; 33 : 48.
- 19) Duquesnoy C, et al. : Eur J Pharm Sci. 1998 ; 6 : 99.
- 20) Williams P, et al. : Cephalalgia. 1997 ; 17 : 408.
- 21) Scott AK, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1991 ; 32 : 581.
- 22) Van Hecken AM, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1992 ; 34 : 82.
- 23) Plosker GL, et al. : Drugs. 1994 ; 47 : 622.
- 24) 江角凱夫ほか : 基礎と臨床. 1993 ; 27 : 3063.
- 25) Schenker S, et al. : Proc Soc Exp Biol Med. 1995 ; 210 : 213.
- 26) Wojnar-Horton RE, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1996 ; 41 : 217.
- 27) Tarbit MH, et al. : Biochem Pharmacol. 1994 ; 47 : 1253.
- 28) Fowler PA, et al. : Eur Neurol. 1991 ; 31 : 291.
- 29) Abrahamsen B, et al. : Ugeskr Laeger. 1992 ; 154 : 3602.
- 30) Willett F, et al. : BMJ. 1992 ; 304 : 1415.
- 31) Castle WM, et al. : BMJ. 1992 ; 305 : 117.
- 32) Bodner RA, et al. : Neurology. 1995 ; 45 : 219.
- 33) Jansen WB, et al. : Intensivmedizin und Notfallmedizin. 1994 ; 31 : 353.
- 34) Munera PA : J Child Adolesc Psychopharmacol. 2002 ; 12 : 275.
- 35) Curran S, et al. : Drug Safety. 1998 ; 18 : 125.
- 36) Ottervanger JP, et al. : Lancet. 1993 ; 341 : 861.
- 37) Ottervanger JP, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1994 ; 47 : 305.
- 38) Brown EG, et al. : Eur Neurol. 1991 ; 31 : 339.
- 39) Blau JN : Cephalalgia. 1991 ; 11 : 229.
- 40) International Headache Society 2018 : Cephalalgia. 2018 ; 38 : 1-211.
- 41) Mathew NT, et al. : Cephalalgia. 1996 ; 16 : 323.
- 42) 西嶋康一ほか : 臨床精神医学. 1997 ; 26 : 339.
- 43) Curtin T, et al. : BMJ. 1992 ; 305 : 713.
- 44) Laine K, et al. : Headache. 1999 ; 39 : 511.

- 45) O'Connor P, et al. : Neurology. 1995 ; 45 : 2274.
- 46) 島田瞭ほか：実中研・前臨床研究報. 1993 ; 19 : 107.
- 47) 内海啓介ほか：薬理と治療. 1993 ; 21 : 2059.
- 48) 小林和雄ほか：薬理と治療. 1993 ; 21 : 2065.
- 49) Fluck PA, et al. : 薬理と治療. 1994 ; 22 : 3831.
- 50) Secker RC : 薬理と治療. 1994 ; 22 : 3863.

## 2. その他の参考文献

### [片頭痛の診断基準]

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

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-HT<sub>1</sub>受容体の分類]

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

### [ヒト片頭痛発作時の血中ニューロペプチドの変化]

Goadsby PJ, et al. : Ann Neurol. 1990 ; 28 : 183.

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

点鼻液は、1996年5月オランダで初めて許可されて以来、英国をはじめ64カ国で承認され、47カ国で販売されている（平成24年2月現在）。

ただし、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

#### 効能又は効果

片頭痛

#### 用法及び用量

通常、成人にはスマトリプタンとして1回20mgを片頭痛の頭痛発現時に鼻腔内投与する。

なお、効果が不十分な場合には、追加投与をすることができるが、前回の投与から2時間以上あけること。ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。

国名	販売名	許可年月日	含量	効能効果	用法・用量
英国	Imigran	1996年12月	10、20mg/0.1mL	片頭痛	至適用量は20mgで、片側鼻腔内へ1回投与する。患者によっては10mgで有効である。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。改善した症状が再発した場合は、初回投与後2時間が経過していれば24時間以内にさらに追加投与してもよいが、総投与量が20mg×2回を超えてはならない。
米国	IMITREX	1997年8月	5、20mg/0.1mL	片頭痛	5、10、20mgの片側単回鼻腔内投与が推奨され、20mgは、5、10mgよりも頭痛改善率が高いが、副作用のリスクを増加させる可能性がある。5mg及び20mgの場合は片側鼻腔内へ単回投与する。10mgの場合は、5mgを両方の鼻腔内へそれぞれ単回投与する。頭痛が再発した場合、追加投与を2時間後とし、1日の総投与量は40mgを超えないこと。30日間に平均4回以上おこる頭痛治療の安全性は確立されていない。

\_\_\_\_\_部は、本邦の承認事項と異なる。  
(2018年9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

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、海外の分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕。
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与後12時間は授乳を避けさせること〔皮下投与後にヒト母乳中へ移行することが認められている<sup>26)</sup>〕。



	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2018年6月現在)

参考：分類の概要

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

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

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

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」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。

【使用上の注意】「小児等への投与」

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

出典	記載内容
英国の SPC (2014年11月改訂版)	<p><b>Adolescents (12–17 years of age)</b> Use of sumatriptan in adolescents should be on the recommendation of a specialist or physician who has significant experience in treating migraine, taking into account local guidance. The recommended dose of Imigran Nasal Spray is 10 mg for administration into one nostril. If a patient does not respond to the first dose of Imigran, a second dose should not be taken for the same attack. In these cases the attack can be treated with paracetamol, acetylsalicylic acid or non-steroidal anti-inflammatory drugs. Imigran may be taken for subsequent attacks. If the patient has responded to the first dose but the symptoms recur, a second dose may be given in the following 24 hours, provided that there is a minimum interval of 2 hours between the two doses. No more than two doses of Imigran 10 mg Nasal Spray should be taken in any 24-hour period.</p> <p><b>Children (under 12 years of age)</b> Imigran Nasal Spray is not recommended for use in children under 12 years of age due to insufficient data on safety and efficacy.</p>
米国の添付文書 (2017年12月改訂版)	<p><b>Pediatric Use</b> Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. IMITREX nasal spray is not recommended for use in patients younger than 18 years of age.</p>

## XIII. 備考

### その他の関連資料

片頭痛治療薬  
**イミグラン<sup>®</sup>点鼻液20**  
**使用説明書**

\* イミグラン点鼻液は片頭痛治療薬です。  
\* 片頭痛の頭痛発現時に1回1噴霧(どちらか片側の鼻孔のみ)してください。  
\* 使用する前に裏面を必ずお読みください。



### 注意事項

- 清潔保持のため、バックは使用する直前に開封してください。
- 噴霧器には1噴霧分のみ入っていますので、使用前の噴霧テストはしないでください。

### 使用方法

1



使用する直前にバックから噴霧器を取り出してください。  
必要に応じて、鼻をかんで鼻腔の通りをよくしてください。

2



人差し指と中指でノズルの両側を押さえ、親指で青い押し上げボタンを軽く支えてください。  
この時には、まだ青い押し上げボタンを押さないようにしてください。

3



どちらか片方<sup>®</sup>の鼻孔内にノズルの先端を鼻の奥に向けて1cm位入れてください。  
頭をうつむき加減にし、口を閉じ、鼻からゆっくり息を吸い込みながら、青い押し上げボタンを強めに押し上げて噴霧してください。  
※両方の鼻孔へ噴霧する必要はありません。

4



噴霧後は、頭をうつむき加減の状態に保ち、薬剤が垂れないようにしばらくの間鼻をつまみ、口で静かに呼吸してください。  
鼻をかまないでください。

このお薬を使用後に苦みを感じるがありますが、有効成分によるもので、品質には問題ありません。また、お水を飲むと苦みは緩和されます。

- 医師または薬剤師の指示した用法・用量を守ってください。
- 使用後の噴霧器は解体せず、バックとともに家庭ごみとして廃棄してください。

紙 台紙 噴霧器:PP 成形シート:PET

グラクソ・スミスクライン株式会社

6200000013029



片頭痛治療薬

## イミグラン<sup>®</sup>点鼻液20を処方された患者さんへ

### イミグラン<sup>®</sup>点鼻液20を使用する前に

このお薬は片頭痛の頭痛発現時に使用するお薬です。

片頭痛以外の頭痛、または片頭痛の頭痛発作予防のために使用してはいけません。

今までに経験のない頭痛(いつもの片頭痛とは違う頭痛)が起こった場合は、この薬を使用せずに、必ず医師にご相談ください。



### イミグラン<sup>®</sup>点鼻液20の用法・用量

片頭痛の頭痛発作があらわれた時に1回1個を使用してください。医師または薬剤師から指示された用法・用量を守り、裏面の使用説明書に従って正しく使用してください。

- このお薬を使用しても全く効果が認められない場合には、他の原因による頭痛の可能性があるので、それ以上このお薬を使用しないで必ず医師にご相談ください。
- このお薬を使用して効果が不十分な場合には、追加使用ができますが、前回の使用から2時間以上の間隔をあけて使用してください。その場合でも1日2個をこえて使用することはできません。



### イミグラン<sup>®</sup>点鼻液20使用時のお願い

- 片頭痛の痛みを感じたら、我慢せずに早めのイミグラン点鼻液使用を心がけましょう。
  - ーこのお薬は、片頭痛の頭痛発現時、いつ使用しても効果を示しますが、片頭痛の痛みがひどくなる前に使用するほうが、より効果的と言われています。
- このお薬以外に服薬しているお薬がある場合は医師または薬剤師にご相談ください。
  - ーこのお薬を使用後に他の片頭痛薬であるエルゴタミン製剤(クリアミン等)やイミグラン製剤と同様の作用を持つお薬を服薬する場合、もしくはその逆の場合は24時間以上の間隔をあげる必要があります。
  - ーこのお薬を使用後にイミグラン錠を服薬する場合、もしくはその逆の場合は2時間以上の間隔をあげる必要があります。
- 患者さんによっては、眠気を感じる場合がありますので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作は避けてください。



! このお薬を使用して、気分が悪くなったり、何か変わった症状があらわれた場合には、すぐに医師または薬剤師にご相談ください。

グラクソ・スミスクライン 株式会社  
東京都港区赤坂 1-8-1

グラクソ・スミスクラインの製品に関するお問い合わせ・資料請求先  
TEL: 0120-561-007 (9:00~17:45 / 土日祝日および当社休業日を除く)  
FAX: 0120-561-047 (24時間受付)



6200000013029

# **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