

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

片頭痛治療薬 / 5-HT_{1B/1D}受容体作動薬ゾルミツク[®]錠2.5mgZomig[®] Tablets

ゾルミトリプタン錠

| | |
|-----------------------------------|--|
| 剤形 | フィルムコーティング錠 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、処方箋医薬品* ※注意－医師等の処方箋により使用すること |
| 規格・含量 | 1錠中ゾルミトリプタン2.5mg含有 |
| 一般名 | 和名：ゾルミトリプタン(JAN) 洋名：Zolmitriptan(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：2001年6月20日 薬価基準収載年月日：2001年8月31日 販売開始年月日：2001年8月31日 |
| 製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名 | 製造販売元：沢井製薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/ |

本IFは2021年12月改訂の添付文書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 —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)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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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IF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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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、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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDA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IFを作成・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利用者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、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、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDA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

IF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。

IF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・表現には薬機法の広告規則や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、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IF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、IFを活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。

(2020年4月改訂)

目次

| | | | |
|-----------------------|----|--|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 30 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 1. 警告内容とその理由 | 30 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 | 2. 禁忌内容とその理由 | 30 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 2 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 31 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 31 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 | 5. 重要な基本的注意とその理由 | 31 |
| 6. RMPの概要 | 2 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 32 |
| II. 名称に関する項目 | 3 | 7. 相互作用 | 34 |
| 1. 販売名 | 3 | 8. 副作用 | 37 |
| 2. 一般名 | 3 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 41 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 | 10. 過量投与 | 42 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 | 11. 適用上の注意 | 42 |
| 5. 化学名(命名法)又は本質 | 3 | 12. その他の注意 | 42 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 43 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5 | 1. 薬理試験 | 43 |
| 1. 物理化学的性質 | 5 | 2. 毒性試験 | 44 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | X. 管理的事項に関する項目 | 47 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 5 | 1. 規制区分 | 47 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | 2. 有効期間 | 47 |
| 1. 剤形 | 6 | 3. 包装状態での貯法 | 47 |
| 2. 製剤の組成 | 6 | 4. 取扱い上の注意 | 47 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 6 | 5. 患者向け資材 | 47 |
| 4. 力価 | 7 | 6. 同一成分・同効薬 | 47 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 7 | 7. 国際誕生年月日 | 47 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 | 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 | 48 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 7 | 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 | 48 |
| 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 7 | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容 | 48 |
| 9. 溶出性 | 8 | 11. 再審査期間 | 48 |
| 10. 容器・包装 | 8 | 12. 投薬期間制限に関する情報 | 48 |
| 11. 別途提供される資材類 | 8 | 13. 各種コード | 48 |
| 12. その他 | 8 | 14. 保険給付上の注意 | 48 |
| V. 治療に関する項目 | 9 | XI. 文献 | 49 |
| 1. 効能又は効果 | 10 | 1. 引用文献 | 49 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 10 | 2. その他の参考文献 | 50 |
| 3. 用法及び用量 | 11 | XII. 参考資料 | 51 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 12 | 1. 主な外国での発売状況 | 51 |
| 5. 臨床成績 | 12 | 2. 海外における臨床支援情報 | 51 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 17 | XIII. 備考 | 52 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 17 | 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 | 52 |
| 2. 薬理作用 | 17 | 2. その他の関連資料 | 52 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 22 | | |
| 1. 血中濃度の推移 | 22 | | |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 24 | | |
| 3. 母集団(ポピュレーション)解析 | 25 | | |
| 4. 吸収 | 25 | | |
| 5. 分布 | 25 | | |
| 6. 代謝 | 27 | | |
| 7. 排泄 | 28 | | |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 28 | | |
| 9. 透析等による除去率 | 28 | | |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 29 | | |
| 11. その他 | 29 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

片頭痛の発生機序は明らかにされていないが、何らかの誘因でセロトニン(5-HT)が過剰に放出された後、急激に代謝されるとともに血管の異常拡張が起こり拍動性頭痛が、また、血管壁に浮腫や透過性の変化も出現することにより持続性頭痛が発現すると考えられている。5-HT_{1B/1D}受容体は脳血管に多く分布し、片頭痛の発生に関連があることから、片頭痛の治療薬として5-HT_{1B/1D}受容体に選択的に作用する薬剤が開発されてきた。

ゾーミッグ(一般名：ゾルミトリプタン)は、第一世代のトリプタン系5-HT_{1B/1D}受容体作動薬と比べて、経口投与における生物学的利用率が高く、中枢性の作用等が改善された第二世代のトリプタン系5-HT_{1B/1D}受容体作動薬として、ウエルカム社(現グラクソ・スミスクライン社、前グラクソ・ウエルカム社)で合成された。欧米においては、1996年にゼネカ社(現アストラゼネカ社)がグラクソ・ウエルカム社(現グラクソ・スミスクライン社)から開発を承継し、1997年3月に英国で承認を受けて以降、2001年4月末現在世界72ヶ国以上で承認されている。日本では、第I相試験終了後にアストラゼネカ株式会社が開発を引き継いだ。その後、ICHのE-5ガイドラインに基づく「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(1998年8月11日付医薬審第672号通知)に従って検討し、片頭痛の急性期治療において本薬の民族的要因による影響は少ないと判断した。さらに、日本人と欧米人の薬物動態比較試験結果をブリッジングの基礎データとした上で、日本で実施した第II相用量反応試験をブリッジング試験と位置付け、用量反応性、有効性及び安全性が欧米と日本の臨床試験で類似しており、ブリッジングが可能であると判断された。この結果をもって、欧米の承認時、及び承認後に実施された臨床試験成績を日本に外挿し、本邦における本薬の評価に用い、2001年6月に承認された。

2018年6月20日にアストラゼネカ株式会社より承継し、2018年7月2日より沢井製薬株式会社にて販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 片頭痛(前兆を伴う片頭痛又は前兆を伴わない片頭痛)患者の急性期の治療に用いる経口トリプタン系薬剤である(5-HT_{1B/1D}受容体作動薬)。(V. -2. 参照)
- 2) 発作中、いつ服用しても有効である。(VII. -4. 参照)
 - －頭痛発作後すぐに服用できなかった場合でも同様な有効性が期待でき、また食事の影響を受けない。
- 3) 優れた頭痛改善効果をもつ。(V. -5. -4)参照)
 - －経口投与における吸収が良好であり、服薬後1時間以内で効果の発現がある。また、長期間にわたって繰り返し服用した場合にも、有効性が一定で優れており、安全性も変化しない。
- 4) 日常生活の支障となる随伴症状を改善する。(V. -5. -4)参照)
 - －片頭痛発作時の悪心・嘔吐、光過敏、音過敏などの各随伴症状を改善する。

I. 概要に関する項目

5) 副作用発現率は、国内の第Ⅱ相用量反応試験において26.5% (45/170) であり、主な副作用は、悪心6例(3.5%)、知覚減退5例(2.9%)、傾眠5例(2.9%)、片頭痛の悪化5例(2.9%)であった。また、欧米の第Ⅲ相用量検証試験においては42.0% (84/200) であり、主な副作用は、絞扼感21例(10.5%)、悪心19例(9.5%)、めまい17例(8.5%)、異常感覚12例(6.0%)であった [承認時]。

普通錠及びRM錠における使用成績調査の総症例数2,710例中、副作用が報告されたのは149例(5.5%)であった。その主な副作用は悪心36件(1.3%)、倦怠感16件(0.6%)、動悸13件(0.5%)、傾眠13件(0.5%)、浮動性めまい10件(0.4%)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、頻脈(WPW症候群における)、薬剤の使用過多による頭痛があり、類葉でてんかん様発作があらわれたとの報告がある。

(Ⅷ. -8. 参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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材、最適使用ガイドライン等 | 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材 | 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 |

(2021年12月時点)

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

ゾーミッグ®錠2.5mg

2) 洋名

Zomig® Tablets

3) 名称の由来

zo- : zolmitriptan

-mig : migraine

2. 一般名

1) 和名(命名法)

ゾルミトリプタン(JAN)

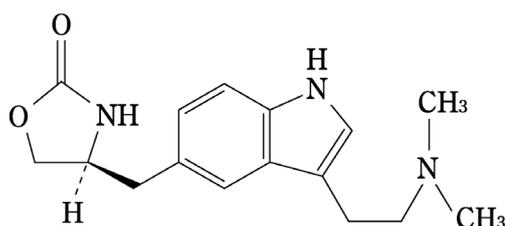
2) 洋名(命名法)

zolmitriptan(JAN)

3) ステム(stem)

-triptan : セロトニン(5-HT₁)受容体作動薬、スマトリプタン誘導体

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₆H₂₁N₃O₂

分子量 : 287.36

5. 化学名(命名法)又は本質

(S)-4-({3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-1*H*-indol-5-yl] methyl)-2-oxazolidinone
(IUPAC)

II. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
治験番号 311C90

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1) 外観・性状

白色の粉末

2) 溶解性

メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

3) 吸湿性

25℃ 90%RH無包装の条件下で8日間保存した時、吸湿性は認めなかった。

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：136～140℃(分解)

5) 酸塩基解離定数

pKa：9.51(0.15mol/L塩化カリウム溶液, 25℃)

6) 分配係数

0.07(1-オクタノール/pH7緩衝液)

7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-5.1°

一種の光学異性体の存在を確認。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 包装形態 | 結果 |
|--------|----------|------|--------------|------|
| 長期保存試験 | 25℃60%RH | 36ヵ月 | ポリエチレン製袋(密閉) | 変化なし |
| 加速試験 | 40℃75%RH | 6ヵ月 | ポリエチレン製袋(密閉) | 変化なし |

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<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)

<定量法>

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

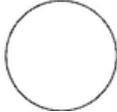
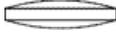
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

2) 製剤の外観及び性状

| 品名 | 表 (直径mm) | 裏 (重量mg) | 側面 (厚さmm) | 性状 |
|-------------|---|---|---|-----|
| ゾーミッグ錠2.5mg |  約7.5 |  約125 |  約2.8 | 微黄色 |

3) 識別コード

ZOMIG2.5

4) 製剤の物性

該当資料なし

5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

| | |
|---------------|---|
| 有効成分 [1錠中] | ゾルミトリプタン 2.5mg |
| 添加剤 | 酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、セルロース、デンプングリコール酸Na、ヒプロメロース、マクロゴール400、マクロゴール6000、無水乳糖 |

2) 電解質等の濃度

該当資料なし

3) 熱量

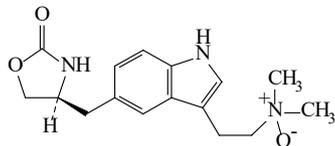
該当資料なし

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

| | 化学名 | 構造式 | 由来 |
|-------|--|--|--------------|
| N-酸化体 | (S)-N, N-dimethyl-2-{5-[(2-oxo-4-oxazolidinyl)methyl]-1H-indol-3-yl}ethylamine N-oxide |  | 分解生成物 代謝物 |

6. 製剤の各種条件下における安定性

測定項目：性状、水分、硬度、溶出試験、定量、分解生成物

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 包装形態 | 結果 | |
|--------|--------------|--|-------|-----------------------|--|
| 長期保存試験 | 25℃ 60%RH | 60 ヶ月 | PTP包装 | ほとんど変化を認めなかった。 | |
| 加速試験 | 40℃ 75%RH | 6 ヶ月 | PTP包装 | ほとんど変化を認めなかった。 | |
| 苛酷試験 | 温度 | 60℃ | 6 ヶ月 | 無色 ガラスシャーレ (開放) | 含量の低下(約3%)および類縁物質が増加した以外は、ほとんど変化を認めなかった。 |
| | 湿度 | 40℃ 75%RH | 6 ヶ月 | 無色 ガラスシャーレ (開放) | 外観の変化(錠剤の膨らみ)、水分の増加、硬度の低下(5.6→4.0Kp)、含量の低下(約3%)および類縁物質の増加が認められた。その他の項目については、ほとんど変化を認めなかった。 |
| | 光 | 白色蛍光ランプ ^o 近紫外線蛍光ランプ ^o | 11 日* | 無色 ガラスシャーレ (開放) | ほとんど変化を認めなかった。 |
| | | | | PTP包装 | ほとんど変化を認めなかった。 |

* 130万lx・hrおよび900W・h/m²照射

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(物理化学的变化)

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

(方法) 日局溶出試験第2法(パドル法)により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 0.1mol/L塩酸試験液

(結果) 15分間の溶出率は、100%であった。

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

該当資料なし

2) 包装

22. 包装

20錠[10錠(PTP)×2]

3) 予備容量

該当しない

4) 容器の材質

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

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

本剤の臨床試験については、下記左の国際頭痛学会の片頭痛診断基準(1988年 初版)に従って実施した。

<参考>

【1988年 初版^{注1)}】

国際頭痛学会による片頭痛診断基準

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～強度の強み(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み合わせられるときは、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。

【2004年 第2版(ICHD-II)^{注2)}】

国際頭痛学会による片頭痛診断基準

1.1 前兆のない片頭痛

- A. B～Dを満たす頭痛発作が5回以上ある
 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)
 C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす
 1. 片側性
 2. 拍動性
 3. 中等度～重度の頭痛
 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
 D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす
 1. 悪心または嘔吐(あるいはその両方)
 2. 光過敏および音過敏
 E. その他の疾患によらない

1.2 前兆のある片頭痛

- A. Bを満たす頭痛が2回以上ある
 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
 1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
 A. B～Dを満たす頭痛が2回以上ある
 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
 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
 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
 3. 完全可逆性の失語性言語障害
 C. 少なくとも以下の2項目を満たす
 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)
 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
 3. それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内
 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
 E. その他の疾患によらない
 1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの
 下記を除き1.2.1と同じ
 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
 C. その他の疾患によらない
 1.2.3～1.2.6の診断基準については省略した

V. 治療に関する項目

国際頭痛学会による片頭痛の分類

| |
|--|
| 1.1 前兆を伴わない片頭痛 |
| 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 |
| 1.3 眼筋麻痺性片頭痛 |
| 1.4 網膜片頭痛 |
| 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 |
| 1.6 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 |

注1) International Headache Society : Cephalalgia, 8(Suppl7), 9, 12-17, 19-73, 75-92(1988)

注2) 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

国際頭痛学会による片頭痛の分類

| |
|---|
| 1.1 前兆のない片頭痛 |
| 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 |
| 1.3 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 |
| 1.4 網膜片頭痛 |
| 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 |
| 1.6 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 |

1. 効能又は効果

4. 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ので、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⁾。
- 5.1.1 今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
- 5.1.2 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。

(解説)

- 5.1 本剤の臨床試験は、国際頭痛学会の片頭痛診断基準(1988年 初版)により「前兆を伴う片頭痛」あるいは「前兆を伴わない片頭痛」と診断された患者を対象として実施した。これら以外の頭痛に対する本剤の有用性は確立してない。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ので注意が必要である。

5. 1. 1) 今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者：片頭痛は慢性頭痛の一つで、初発時の受診はまれであるため、通常、過去に片頭痛を思わせる頭痛が5回以上あった場合(前兆を伴う片頭痛では2回以上)に診断をつけるべきとされている。
5. 1. 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：以下に示す所見は、脳血管障害やその他の器質性疾患が原因で、診断や治療が遅れると生命予後に影響することも少なくない危険な頭痛を疑わせる所見である。

危険な頭痛を疑わせる所見

- 1) 今までに経験したことのない激しい頭痛
- 2) 突然に始まった頭痛
- 3) 痛みの程度は軽いが、明らかな他覚的神経症状を伴っている頭痛
- 4) 数ヶ月以内の頭部外傷の既往がある頭痛
- 5) 見当識障害や意識障害がある頭痛
- 6) 朝起床時から起床後にかけての頭痛
- 7) 頭を揺ると増悪する頭痛
- 8) うっ血乳頭を認める頭痛
- 9) 硝子体出血を伴っている頭痛
- 10) 髄膜刺激症状(頸部硬直、Kernig兆候、Brudzinski兆候)を認める頭痛

外国で報告された5-HT_{1B/1D}受容体作動薬を投与した患者における脳血管障害の症例の多くは、脳血管障害に伴う頭痛を片頭痛であると誤って判断していた可能性があると考えられており、また、脳室内腫瘍の10%が片頭痛と診断されていたことが報告されている。脳血管障害のある患者に本剤を投与した場合、本剤の脳動脈収縮作用や血圧上昇により症状を悪化させる可能性があるため、本剤投与前に頭痛の起こり方や経過等について詳細な問診を行い、器質性疾患等が疑われる場合はMRIやCTスキャン等の適切な検査を行い、診断を確定する必要がある。

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、眼筋麻痺性片頭痛は、脳血管障害等の中樞神経疾患の除外診断が困難な病型の片頭痛で、特殊型片頭痛と呼ばれている。

片麻痺性片頭痛の神経症状の出現には血管の攣縮による虚血が、脳底型片頭痛の発現には脳底動脈灌流領域の虚血が関与していると考えられている。また、眼筋麻痺性片頭痛についても、虚血性病態が考えられており、これらの病型に対しては血管収縮作用を有する薬剤の使用は避けるべきとされている。このため、本剤の臨床試験では、これらの特殊型片頭痛の既往のある患者を対象患者から除外した。特殊型片頭痛患者に対する本剤の使用経験はなく、有用性は確立していない。

3. 用法及び用量

1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはゾルミトリプタンとして1回2.5mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。

なお、効果が不十分な場合には、追加投与をすることができるが、前回の投与から2時間以上あけること。

また、2.5mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から5mgを経口投与することができる。

ただし、1日の総投与量を10mg以内とすること。

V. 治療に関する項目

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、予防的に使用しないこと。
- 7.2 本剤投与により全く効果が認められない場合は、その発作に対して追加投与をしないこと。このような場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認すること。
- 7.3 重度肝機能障害患者では、1日の総投与量を5mg以内とするなど慎重に投与すること。[9.3.1、16.6.2参照]
- 7.4 CYP1A2阻害剤と併用する場合は、本剤の1日の総投与量を5mg以内とするなど慎重に投与すること。[10.2参照]

(解説)

- 7.1 本剤は「発作時治療薬」であり、発作の予防効果は認められていない。従って、本剤は片頭痛の頭痛発現時に限り使用し、予防的には使用しないこと。
- 7.2 本剤は、脳血管障害等の器質的疾患に起因する頭痛や片頭痛以外の機能的頭痛には効果が認められていない。本剤の投与が有効でない場合は、このような片頭痛以外の頭痛の可能性が考えられるので、再検査の上、頭痛の原因を確認すること。
- 7.3 VIII. -6. -3) 参照
- 7.4 VIII. -7. -2) 参照

5. 臨床成績

ゾルミトリプタン製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。

1) 臨床データパッケージ

該当しない

2) 臨床薬理試験

<国内試験>(第I相試験)

健康成人男子12症例を対象とし、単回投与漸増試験(プラセボ、1、2.5、5及び10mg投与^{注)} 2) 及び反復投与試験(プラセボ、2.5、5及び10mg^{注)}、1日3回2日間投与³⁾)を実施した結果、単回投与及び反復投与とも自覚症状、他覚所見、バイタルサイン、ECG、及び臨床検査において、良好な忍容性が示された。

注)本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはゾルミトリプタンとして1回2.5mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、追加投与をすることができるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、2.5mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から5mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を10mg以内とすること。」である。

<外国試験>(第Ⅰ相試験)

健康成人男子12症例を対象とし、単回投与漸増試験(プラセボ、1、3、6、12、25及び50mg投与^{注)} 4)及び健康成人男女12症例を対象とし、反復投与試験(プラセボ、5及び10mg投与^{注)} 5)を実施した結果、5及び10mg反復投与及び、単回投与試験1～25mgまで、良好な忍容性が確認された。50mg単回投与では、ほとんどの被験者に鎮静(傾眠・無力症)がみられ、外来での片頭痛治療としては不適切な用量と考えられた。

<国内及び外国試験(直接比較)>

日本人健康成人男女(各15例)及び白人健康成人男女(各15例)に、ゾルミトリプタン2.5mgを単回投与して直接比較した結果、日本人と白人の男女で安全性プロファイルに類似した結果が得られ、日本人と白人間での薬物動態も類似していたことが示された⁶⁾。

3) 用量反応探索試験

<国内試験>(第Ⅱ相用量反応試験：ブリッジング試験)⁷⁾

片頭痛患者に対する本剤1mg、2.5mg及び5mg^{注)}経口服用時の有効性、安全性及び用量反応性をプラセボ対照二重盲検比較臨床試験(有効性解析対象総症例数202例)で検討した結果、2.5mg及び5mgの有効性が推察され、2.5mgとプラセボとの比較の結果から、2.5mgが有効性を期待できる最小用量であることが示唆された。また、安全性では重篤な有害事象の発現はなく、従来より欧米の臨床試験及び臨床使用で報告されたものと一致し、日本人に特有のものはない。

以上の結果、有効性と安全性のバランスから、2.5mgが通常の臨床推奨用量として適することが示された。また、5mgでも忍容性は良く、患者の中には5mgの服用によって、さらなる効果が期待できる患者のいることが示された。

<外国試験>(初期の第Ⅱ相用量反応試験)

17.1.2 外国第Ⅱ相用量反応試験

(1) 片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験(有効性解析対象総症例数840例)において、ゾルミトリプタン5～15mg^{注1)}の単回投与で忍容性がみられた。

5mg又は10mgの用量における副作用は60.9%(260/427)に認められ、主な副作用は、異常感覚51例(11.9%)、無力症45例(10.5%)、めまい40例(9.4%)、傾眠38例(8.9%)であった⁸⁾。

注1) 本邦における1日の承認総投与量は10mg以内である。

片頭痛患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検比較臨床試験(有効性解析対象例数999症例)において、ゾルミトリプタンの1、2.5、5又は10mg^{注)}を単回服用し、片頭痛の症状が持続又は再発した場合には本剤の追加服用を可能とした結果、2.5～10mgの用量範囲で用量の増加による頭痛改善率の向上は緩やかであり、有害事象の発現率は10mgまで用量の増加に伴って増加した。よって、有効性と安全性のバランスから2.5mgが通常臨床推奨用量として適切であると考えられた。2.5mgは、片頭痛の随伴症状である光過敏、音過敏、悪心等の軽減にも有効であり、頭痛の再発及び持続を抑制した⁹⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはゾルミトリプタンとして1回2.5mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、追加投与をすることができるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、2.5mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から5mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を10mg以内とすること。」である。

V. 治療に関する項目

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

本剤については、欧米臨床データを日本へ外挿する妥当性を確認し、ブリッジング評価をおこなっているため、外国の臨床成績についても以下に示した。

<外国試験> (第Ⅲ相用量検証試験)

17.1.3 外国第Ⅲ相用量検証試験

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験(有効性解析対象総症例数270例)において、ゾルミトリプタン2.5mg服用2時間後の頭痛改善率は62%(110/178)であった。

また、随伴症状(悪心、音過敏、光過敏)についても発現例数の低下がみられた¹⁰⁾。

副作用は42.0%(84/200)に認められ、主な副作用は、絞扼感21例(10.5%)、悪心19例(9.5%)、めまい17例(8.5%)、異常感覚12例(6.0%)であった¹¹⁾。

また、本剤服用における頭痛改善率、有害事象の種類及び発現頻度も日本及び欧米の第Ⅱ相用量反応試験と類似していた。以上より、片頭痛患者に対し、本剤2.5mgが通常の臨床推奨用量として適していることが確認された。

<国内試験> (第Ⅱ相用量反応試験：ブリッジング試験)

17.1.1 国内第Ⅱ相用量反応試験

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験(有効性解析対象総症例数202例)における初回服用2時間後の頭痛改善率(頭痛の程度が「重度」または「中等度」から、「軽度」または「なし」に軽減した症例の割合)は次のとおりであった⁷⁾。

| | プラセボ | 1 mg | 2.5mg | 5 mg |
|---------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 初回服用2時間後の頭痛改善率 (改善例数/評価対象例数) | 37.5% (18/48) | 53.3% (24/45) | 55.6% (30/54) | 65.4% (34/52) |

副作用は26.5%(45/170)に認められ、主な副作用は、悪心6例(3.5%)、知覚減退5例(2.9%)、傾眠5例(2.9%)、片頭痛の悪化5例(2.9%)であった⁷⁾。

<外国試験> (第Ⅱ相用量反応試験)

17.1.2 外国第Ⅱ相用量反応試験

(2) 片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験(有効性解析対象総症例数999例)において、初回及び追加(頭痛の持続又は再発時)服用2時間後の頭痛改善率は下表のとおりであった。

また、2.5mg以上の用量においては服用1時間後から良好な頭痛改善を示した(初回服用1時間後の頭痛改善率：44~51%)⁹⁾。

副作用は47.7%(478/1002)に認められ、主な副作用は、めまい102例(10.2%)、異常感覚87例(8.7%)、傾眠73例(7.3%)、悪心62例(6.2%)であった¹²⁾。

| | プラセボ | 1 mg | 2.5mg | 5 mg |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| 初回服用2時間後の頭痛改善率 (改善例数/評価対象例数) | 34% (41/121) | 53% (66/125) | 65% (169/260) | 67% (163/245) |
| 追加服用2時間後の頭痛改善率 (改善例数/2回目服用例数) | 35% (68/195) | 52% (11/21) | 49% (19/39) | 45% (15/33) |

上記国内及び外国両試験の服用2時間後の頭痛改善率から求めた用量反応曲線は、下図の通り極めて類似した。

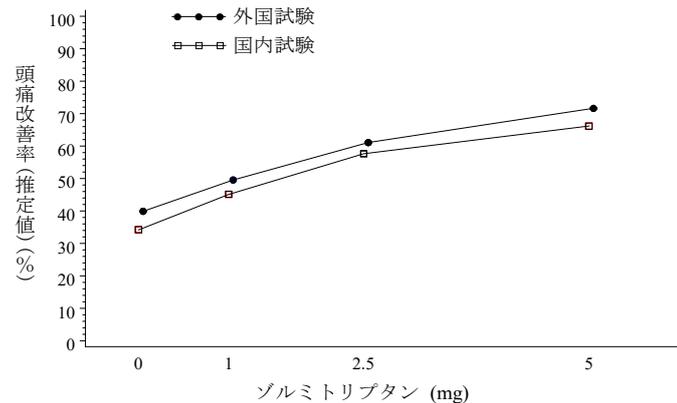


図 服用2時間後の頭痛改善率(服用前の頭痛の程度に対して調整した推定値)

(2) 安全性試験

<外国試験>非盲検下における長期間の複数回発作に対する安全性試験

17.1.4 外国第Ⅲ相試験(長期間の複数回発作に対する安全性試験)

発作発現あるいは再発・持続時に患者が選択した用量(1回2.5mg又は5mg、24時間以内の総投与量は15mg^{注1)}以内。)の服用を最大12カ月にわたり繰り返した(解析対象総症例数2,499例)。その結果、いずれの用量の組合せにおいても頭痛の改善を示した(服用2時間後の頭痛改善率:84.1~96.5%)¹³⁾。長期間にわたる反復使用に伴った有害事象の発現率の増加はみられず、また、有害事象の種類や質の変化はみられなかった¹⁴⁾。

副作用は48.6%(1215/2499)に認められ、主な副作用は、無力症266例(10.6%)、悪心208例(8.3%)、異常感覚189例(7.6%)、めまい176例(7.0%)であった¹¹⁾。

注1)本邦における1日の承認総投与量は10mg以内である。

5) 患者・病態別試験

<外国試験>

高齢者

高齢者及び非高齢者にゾルミトリプタン5、10、15mg^{注)}を単回経口投与し、薬物動態、忍容性を比較した結果、片頭痛発作時の治療薬として高齢者に使用する場合でも、投与量を調節する必要はないと判断された¹⁵⁾。(VII. -10. 参照)

肝機能障害患者

中等度肝機能障害患者、重度肝機能障害患者及び健康成人にゾルミトリプタン10mg^{注)}を単回経口投与し薬物動態を比較した結果、肝機能障害患者においてゾルミトリプタンのC_{max}及びAUC_{0-∞}に増加が認められたことから、重度肝機能障害患者に本剤を投与する場合、1日の総投与量を5mg以内にするなど、用量を調節する必要があると判断された¹⁶⁾。(VII. -10. 参照)

*中等度又は重度肝機能障害患者への本剤の投与は、慎重投与である。(VIII. -6. -3)参照)

注)本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはゾルミトリプタンとして1回2.5mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、追加投与をすることができるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、2.5mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から5mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を10mg以内とすること。」である。

V. 治療に関する項目

腎機能障害患者

透析を必要としない重度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス：40mL/min以下)及び健康成人にゾルミトリプタン10mg^{注)}を単回経口投与し、薬物動態を比較した結果、ゾルミトリプタン及び活性代謝物N-脱メチル体の血漿中濃度に影響を与えなかった。また、良好な忍容性がみられ、特に投与量を調節する必要はないと判断された¹⁷⁾。(VII. -10. 参照)

高血圧患者

軽度から中等度の高血圧患者及び正常血圧の健康成人に、ゾルミトリプタン5、10、20mg^{注)}を単回経口投与し、安全性、薬物動態、薬力学的作用を検討した。その結果、AUC_{0-∞}は高血圧患者が健康被検者の約1.5倍高値であったが、本剤の個体間変動(4倍以上)から判断し、臨床上的有効性や安全性に影響する差ではないと考えられた。また、収縮期血圧及び拡張期血圧は用量依存的に上昇し、心拍数には影響を及ぼさなかった。これらの血圧の変動は臨床問題となる程度ではなかった¹⁸⁾。

*高血圧症患者への本剤の投与については、コントロールされていない高血圧症患者へは禁忌、コントロールされている高血圧症患者へは慎重投与である。

(VIII. -2. 及びVIII. -6. -1)参照)

注)本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはゾルミトリプタンとして1回2.5mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、追加投与をすることができるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、2.5mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から5mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を10mg以内とすること。」である。

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

該当資料なし

(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

17.1.5 外国におけるその他の臨床試験

(1)片頭痛の早期治療効果を検討した試験において、ゾルミトリプタン2.5mg又は5mgの初回服用後45分で有意な頭痛改善を示した¹⁹⁾。

(2)MIDAS質問票(Migraine Disability Assessment：片頭痛による日常生活への支障の程度の判定²⁰⁾)によって服用前の片頭痛による日常生活への支障の程度を判定し、その判定に基づき本剤又は他剤(アスピリン/メトクロプラミド併用)による治療を割り付けた結果、優れた頭痛改善及び片頭痛による日常生活への支障の持続時間の短縮を示した²¹⁾。

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

セロトニン 5-HT₁受容体刺激作用：コハク酸スマトリプタン、臭化水素酸エレクトリプタン、
安息香酸リザトリプタン、ナラトリプタン塩酸塩²²⁾

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

ゾルミトリプタンの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

片頭痛の発生機序については様々な仮説があり、確固たるものはまだ明らかにはなっていない。しかし、片頭痛発作時には脳血流が変化している現象が認められており、本現象には、セロトニン(5-HT)および三叉神経が関わっていると考えられている。

5-HTが何らかの誘因で血漿中に過剰放出されて血管が収縮し、その後急激に5-HT血漿中濃度が減少し、その跳ね返り現象として血管(特に頭蓋内血管の動静脈吻合[AVA])が拡張することで拍動性頭痛が生じる。さらに、血管透過性の亢進、血漿蛋白成分の漏出による発痛物質等の産生で頭痛が増強されるとともに、血管壁の浮腫で炎症が生じ持続性頭痛が現れるとする説(血管説)がある。

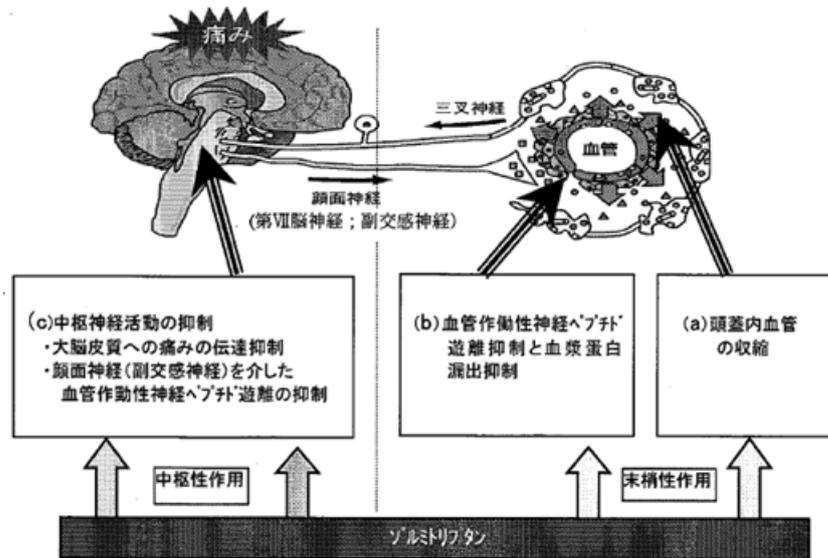
また、頭蓋内の痛覚を司る三叉神経の刺激により様々な反応が惹起されるが、三叉神経の刺激が逆向性(遠心性)に伝わることで、三叉神経が支配する血管周囲に血管作働性神経ペプチド(カルシトニン遺伝子関連ペプチド: CGRP、およびサブスタンスP)などが遊離し、神経因性の炎症が生じる一方、順行性の伝達は脳幹(三叉神経核)に至った後、さらに高位中枢に情報が伝達され、これが嘔気、嘔吐、自律神経症状および疼痛感覚を発生させるとする説(三叉神経血管説)がある。

ゾルミトリプタンは、脳血管およびその近傍に多く分布し片頭痛に関連があるとされる5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対して高い親和性を示す5-HT_{1B/1D}受容体作動薬である²³⁾。本薬は、(a)頭蓋内血管(主にAVA)に対する収縮作用、(b)血管作働性神経ペプチド遊離および血漿蛋白漏出に対する抑制作用、(c)中枢神経活動に対する抑制作用を有しており、これらの作用が単独、もしくは総合的に現れて片頭痛発作時の諸症状の改善効果を表すことが示唆されている。

また、代謝産物であるN-脱メチル体も同様に、ヒト5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対して高い親和性を示した。ゾルミトリプタンをヒトに単回経口投与したとき、N-脱メチル体の血漿中濃度は未変化体の約半分であり、N-脱メチル体も片頭痛改善効果に寄与していると思われる。

VI. 薬効薬理に関する項目

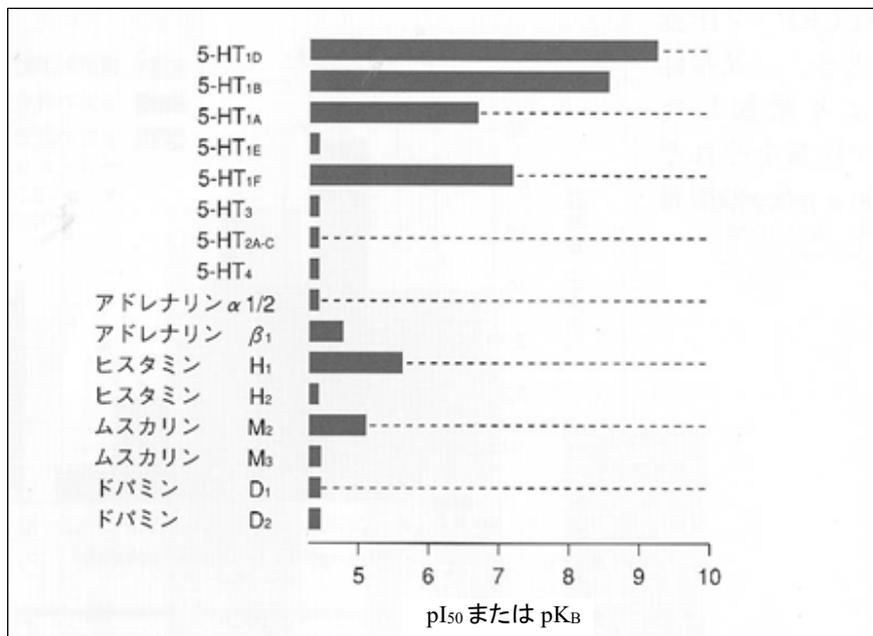
ゾルミトリプタンの想定作用機序(末梢性および中枢性の二重作用)



1) 5-HT_{1B/1D}受容体親和性 (in vitro)

ヒト受容体を発現させたCHO(チャイニーズハムスター卵巣)細胞、ならびにウサギ、ラットおよびモルモット由来の組織切片を用いた試験により、ゾルミトリプタンおよび活性代謝物のN-脱メチル体の各受容体に対する親和性を検討した。ゾルミトリプタンは、5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対して高い親和性を示した²³⁾。また、代謝物であるN-脱メチル体は、ゾルミトリプタンの2~7.9倍の5-HT_{1B/1D}受容体親和性を示した²⁴⁾。

ゾルミトリプタンの各種受容体への親和性

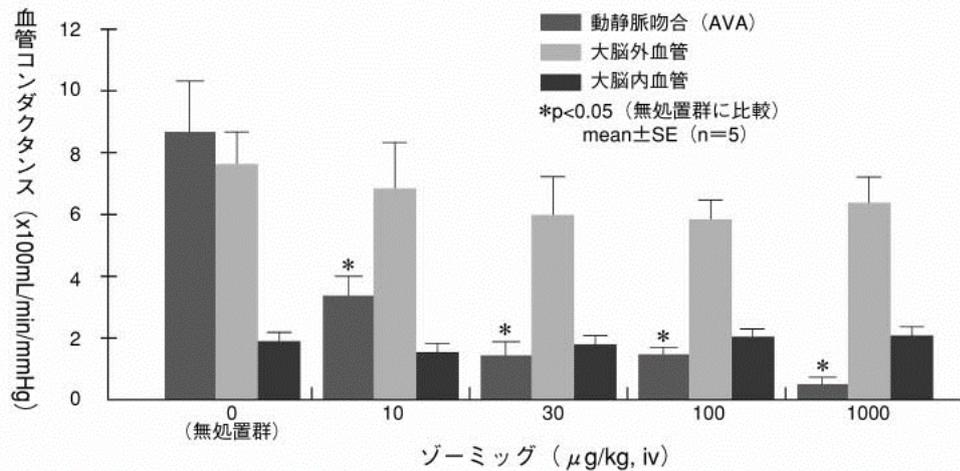


2) 頭蓋内血管(主に動静脈吻合)の収縮作用(ネコ)

麻酔下ネコにゾルミトリプタン10~1000 μg/kgを静脈内投与し、心機能(全身血圧および心拍数)を測定しつつ、頭蓋内動静脈吻合(AVA)、大脳外血管および大脳内血管(共にAVAを含まない)の血流量を測定し、算出した血管コンダクタンス*を検討したとき、ゾルミトリプタンは、血圧、心拍数へ影響を及ぼさない用量で、頭蓋内AVAの血管コンダクタンスを選択的かつ用量依存的に低下させた(およそ60~92%の低下)²⁵⁾。

*血管コンダクタンス(血管抵抗の逆数): 血流量/平均血圧

麻酔下ネコの頭蓋内血管コンダクタンスに対する作用(平均±標準誤差、n=5)



3) 三叉神経刺激反応に対する作用[神経因性炎症反応の抑制]

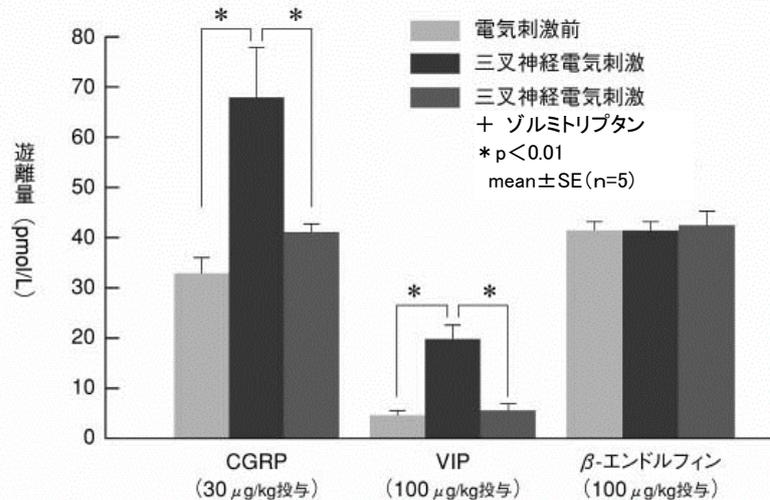
三叉神経を刺激すると、神経終末より各種の神経伝達物質が遊離される。なかでも、血管作動性神経ペプチド(カルシトニン遺伝子関連ペプチド: CGRP、およびサブスタンスP)は、神経因性炎症反応を惹起し、血管拡張、血漿蛋白漏出、肥満細胞の脱顆粒などを生じさせる。一方、中枢性に促進される血管作動性小腸ペプチド(VIP)も血管拡張作用を有する。従って、これらの神経ペプチドの遊離を抑制し、血漿蛋白漏出を抑制することで、脳血管拡張を阻止することができ、さらには血管拡張に伴う神経因性炎症を抑制できると考えられる。

三叉神経節電気刺激に誘発される生理反応に対するゾルミトリプタンの影響を以下に示す。

① 神経因性血管作動性神経ペプチド遊離抑制(ネコ)

麻酔下ネコにおいて、ゾルミトリプタンを静脈内投与し、三叉神経電気刺激により誘発された血管作動性神経ペプチド(CGRP、VIP)、および鎮痛作用の観点から内因性オピオイドペプチドのβ-エンドルフィンを測定した結果、CGRP及びVIP遊離促進を有意に抑制した。β-エンドルフィンの遊離量の変化は認められなかった²⁶⁾。

麻酔下ネコにおける三叉神経電気刺激により誘発される神経ペプチド遊離促進に対するゾルミトリプタン(30及び100 µg/kg、iv)の作用(平均±標準誤差、n=5)

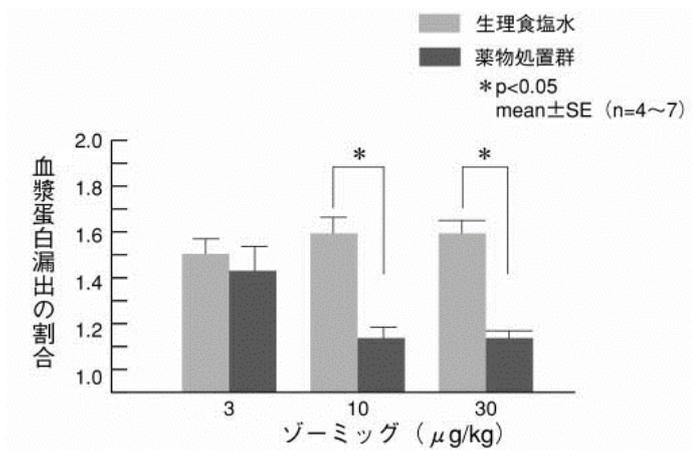


VI. 薬効薬理に関する項目

②神経因性血漿蛋白漏出に対する作用(モルモット)

麻酔下モルモットに対し、ゾルミトリプタン 3～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与後、三叉神経節への電気刺激により誘発された血漿蛋白の漏出量を測定したとき、ゾルミトリプタン 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の用量で有意な抑制作用を示した²⁷⁾。

麻酔下モルモットにおける三叉神経節電気刺激により誘発される血漿蛋白漏出に対するゾルミトリプタンの作用(平均±標準誤差、 $n=4\sim7$)
(三叉神経非刺激側に対する電気刺激側の漏出の割合)



4) 中枢神経活動の抑制

ゾルミトリプタンは、ネコの中枢神経に特異的結合部位を有し、静脈内投与によって当該部位に到達することができる (*in vitro*, *ex vivo*)²⁸⁾。

ネコの脳幹及び脊髄へのゾルミトリプタンの結合

| | 結合量 (fmol/mg) | |
|----------|---|--|
| | <i>in vitro</i> (n=4) (20nmol/L ^a) | <i>ex vivo</i> (n=2) (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$, <i>iv</i> ^a) |
| 脳幹 | | |
| 三叉神経尾状核 | 53 \pm 9 | 21 \pm 6 |
| 弧束核 | 47 \pm 7 | 18 \pm 6 |
| 脊髄 | | |
| C1 後角表相部 | 47 \pm 7 | 18 \pm 5 |
| C2 後角表相部 | 50 \pm 6 | 19 \pm 5 |
| C2 前角灰白質 | 10 \pm 3 | 0 |
| C2 前白質 | 9 \pm 3 | 0 |

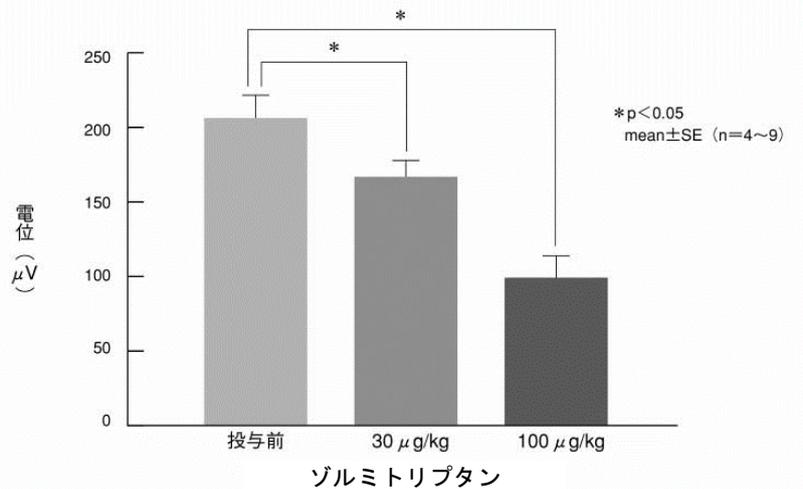
平均±標準誤差

a : ゾルミトリプタンの濃度 (*in vitro*) または投与量 (*ex vivo*)

C1 : 第一頸髄、C2 : 第二頸髄

また、麻酔下ネコへの静脈内投与(30、100 μ g/kg)によって、上矢状静脈洞の電気刺激による第二頸髄の電位変化を有意に抑制した²⁹⁾。

麻酔下ネコにおける上矢状静脈洞刺激に誘発される第二頸髄の電位変化に対する
ゾルミトリプタン(iv)の作用(平均 \pm 標準誤差、n=4~9)



2) 薬効を裏付ける試験成績

片頭痛の病態に不明な点が多いことや、頭痛という客観性の乏しい症状のために、片頭痛薬の薬効を満身に評価できる有効な片頭痛動物モデルは現在のところ存在しない。したがって、実施された試験はすべて「作用機序」を検討する試験に該当し、「薬効を裏付ける試験成績」は得られていない。

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

ゾルミトリプタン製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

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

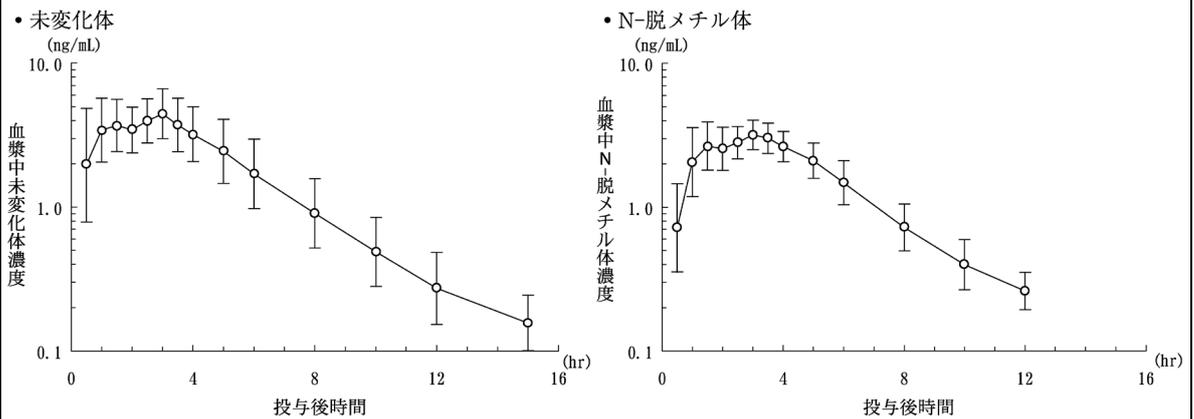
2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 日本人における成績

日本人健康成人30名(男女各15名)にゾルミトリプタン2.5mgを単回経口投与したときの未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す⁶⁾。

ゾルミトリプタンのAUC及びCmaxは、女性が男性より約50%高値を示した³⁰⁾。



単回投与時の血漿中薬物濃度の推移(幾何平均値±標準偏差、n=30：女性15、男性15)

薬物動態パラメータ(n=30：女性15、男性15)

| | Cmax ^{注1)} (ng/mL) | AUC _{0-∞} ^{注1)} (ng·hr/mL) | Tmax ^{注2)} (hr) | t _{1/2} ^{注3)} (hr) |
|---------|--------------------------------|---|-----------------------------|---|
| 未変化体 | 5.23 (3.64~7.50) | 24.98 (17.22~36.24) | 3.00 (1.00~5.00) | 2.40 (0.30) |
| N-脱メチル体 | 3.51 (2.78~4.44) | 18.72 (14.93~23.49) | 3.00 (1.50~5.00) | 2.35 (0.45) |

注1) 幾何平均(幾何平均-標準偏差~幾何平均+標準偏差)

注2) 中央値(範囲)

注3) 平均(標準偏差)

(2) 外国人における成績

欧米人健康成人に単回経口投与したとき、速やかに吸収され、吸収率は高かった(64%以上)³¹⁾。投与後1時間以内に最高血漿中濃度(Cmax)の約3/4に達し、その後4~6時間血漿中濃度が維持された。未変化体及びN-脱メチル体は、ゾルミトリプタン2.5~10mgの用量範囲で用量依存のAUC及びCmaxを示した³²⁾。絶対生物学的利用率は約40%であり、また、初回通過効果を受ける³³⁾。

16.1.2 反復投与

健康成人男子9名にゾルミトリプタン2.5mgを初回投与量として1日3回(5時間間隔で服用)2日間反復経口投与し、10mgまで漸次増量したとき、反復投与による薬物動態に与える影響はみられなかった³⁴⁾。

[参考：性別の影響]

健康成人男女にゾルミトリプタンを2.5mg単回経口投与した時の血漿中未変化体のAUC及びCmaxは、女性が男性より約50%高値を示したが、血漿中濃度の個体間変動が被験者全体では4倍以上であり、性差の程度より大きかった。

日本人男性に対する日本人女性のCmax及びAUCの割合[平均値]

| | 男性 | 女性 | 割合(%) (女性/男性) |
|-------------------------------|--------------|--------------|------------------|
| AUC _{0-∞} (ng・hr/mL) | 19.41 (n=15) | 32.15 (n=15) | 166 |
| Cmax (ng/mL) | 4.42 (n=15) | 6.18 (n=15) | 141 |

3) 中毒域

該当資料なし

4) 食事・併用薬の影響**16.7 薬物相互作用****16.7.1 モクロベミド**

少数(12例)の健康人において、本剤とモクロベミド(A型MAO阻害剤；本邦未承認)を併用したとき、未変化体のAUC及びCmaxが各々26%及び23%、N-脱メチル体のAUC及びCmaxが各々213%及び154%増加した³⁵⁾(外国人でのデータ)。^[2.7、10.1参照]

16.7.2 その他の薬剤

少数(12~18例：試験毎に異なる)の健康人において、エルゴタミン酒石酸塩とカフェインの合剤³⁶⁾、ジヒドロエルゴタミン³⁵⁾、プロプラノロール³⁷⁾、アセトアミノフェン³⁸⁾、メトクロプラミド³⁸⁾、リファンピシン³⁹⁾、セレギリン(B型MAO阻害剤)³⁵⁾、フルオキセチン(選択的セロトニン再取り込み阻害剤；本邦未承認)⁴⁰⁾、ピゾチフェン(5-HT拮抗剤；本邦未承認)³⁵⁾と本剤を併用したとき、臨床上留意すべき相互作用は示唆されていない(外国人でのデータ)。

VII. -4. 及びVIII. -7. 参照

[参考：外国人データ]

①エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤

健康成人(男女各6人)を対象に、酒石酸エルゴタミン(2mg)と無水カフェイン(200mg)の合剤と、本剤20mg^{注)}を単回併用投与したとき、本剤単独投与時と比較して未変化体のAUC及びCmaxは約15%減少し、活性代謝物も同様の結果が得られた³⁶⁾。

また、健康成人(男女各6人)を対象に、メシル酸ジヒドロエルゴタミン5mg(2回/日)を10日間投与し、11日目の午前投与時に本剤10mgを単回併用投与したとき、本剤単独投与と比較して未変化体および活性代謝物の薬物動態に差はなかった³⁵⁾。

*エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤と本剤の併用投与は、禁忌である。

(「VII. -2. 禁忌内容とその理由」「VIII. -7. -1)併用禁忌とその理由」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

②MAO阻害剤³⁵⁾

健康成人(男女各6人)を対象に、A型モノアミン酸化酵素阻害剤(A型MAO阻害剤)であるモクロベミド(本邦未承認)150mg(2回/日)を7日間投与し、13回目の投与時に本剤10mg^{注)}を単回投与したとき、本剤単回投与時と比較して、未変化体のAUC及びCmaxが各々26%及び23%、活性代謝物であるN-脱メチル体のAUC及びCmaxが各々213%及び154%増加した。また、B型モノアミン酸化酵素阻害剤(B型MAO阻害剤)であるセレギリン10mg(1回/日)を7日間投与し、7回目に本剤10mg^{注)}を単回併用投与したとき、未変化体および活性代謝物の薬物動態に臨床上留意すべき影響は認められなかった。

* MAO阻害剤と本剤の併用投与は、禁忌である。

(「VIII. -2. 禁忌内容とその理由」「VIII. -7. -1)併用禁忌とその理由」の項参照)

③シメチジン³⁹⁾

健康成人(男女各8人)を対象に、シメチジン400mg(3回/日)を2日間投与し、5回目の投与時に本剤5mg^{注)}を単回併用投与したとき、本剤単独投与時と比較して、未変化体のAUCは48%増加し、 $t_{1/2}$ は4.99時間から7.19時間に延長した。また、活性代謝物のAUCは105%増加し、 $t_{1/2}$ は3.81時間から8.0時間に延長した。

* シメチジン(CYP1A2を阻害する薬剤)と本剤は、併用注意である。

(「VIII. -7. -2)併用注意とその理由」の項参照)

④フルオキセチン(選択的セロトニン再取り込み阻害剤; SSRI、本邦未承認)⁴⁰⁾

健康成人男女(解析対象16例)にフルオキセチン20mg^{注)}を1回/日で28日間連続投与し、最終投与時に絶食状態で本剤10mg^{注)}を単回併用投与したとき、未変化体および活性代謝物の薬物動態は本剤単独投与時と同様であった。

* 選択的セロトニン再取り込み阻害剤と本剤は、併用注意である。

(「VIII. -7. -2)併用注意とその理由」の項参照)

⑤少数の健康成人において、プロプラノロール³⁷⁾、アセトアミノフェン³⁸⁾、メトクロプラミド³⁸⁾、リファンピシン³⁹⁾、ピゾチフェン(5-HT拮抗剤; 本邦未承認)³⁵⁾と本剤を併用したとき、未変化体および活性代謝物の体内動態に臨床上問題となるような影響は認められなかった。

注)本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはゾルミトリプタンとして1回2.5mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、追加投与をすることができるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、2.5mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から5mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を10mg以内とすること。」である。

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

該当資料なし

4) クリアランス

[参考：外国人データ]

血漿クリアランス 約10mL/min/kg (静脈内投与)

5) 分布容積

[参考：外国人データ]

2.4L/kg (静脈内投与)

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

16.2.1 食事の影響

食後投与では空腹時と比べ未変化体のC_{max}及びAUCが各々13%及び16%低下したが、N-脱メチル体では変化がなく、食事による臨床使用上の影響は受けなかった⁴¹⁾ (外国人でのデータ)。

吸収部位：〈参考〉小腸全体 (ラット)

吸収率：[参考：外国人データ]

欧米人健康成人に単回経口投与した時の吸収率 64%以上。

5. 分布

1) 血液-脳関門通過性

〈参考〉ラットに放射能標識した¹⁴C-ゾルミトリプタンを10mg/kgの用量で単回経口投与したときの中枢への移行性を検討したところ、投与後2～4時間で血漿中、脳内において最高濃度に到達したことから、ゾルミトリプタン及びその代謝物は脳に移行することが示された。脳内放射能の約1/3はゾルミトリプタンであった。薬理的に活性なN-脱メチル体は脳内に検出されなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 血液－胎盤関門通過性

〈参考〉妊娠動物(ラット及びウサギ)において、¹⁴C-ゾルミトリプタンを経口投与した時の組織中放射能を調べた結果、ゾルミトリプタン及びその代謝物の胎盤・胎児移行が認められた。

3) 乳汁への移行性

〈参考〉授乳中の雌ラットに放射能標識した¹⁴C-ゾルミトリプタンを10mg/kgの用量で単回経口投与したところ、投与後1時間における乳汁中総放射能濃度は血漿中総放射能濃度と同様であり、ゾルミトリプタン及びその代謝物は血漿中から乳汁中に移行することが示された。投与後4時間では乳汁中総放射能濃度は血漿中総放射能濃度の4.3倍高値を示した。その後、乳汁中総放射能濃度は減少し、投与後24時間での乳汁中総放射能濃度は最高濃度の約1/8であった。

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

血球への移行[参考：外国人データ]

欧米健康成人に¹⁴C-ゾルミトリプタンを単回経口投与した時、血球への移行が認められたが、ゾルミトリプタン及び代謝物は主に血漿中に存在することが示された。

6) 血漿蛋白結合率

16.3.1 蛋白結合

ヒト血漿蛋白に対する結合率は、10～1000ng/mLの範囲でほぼ一定で約20%であった(*in vitro*)⁴²⁾。

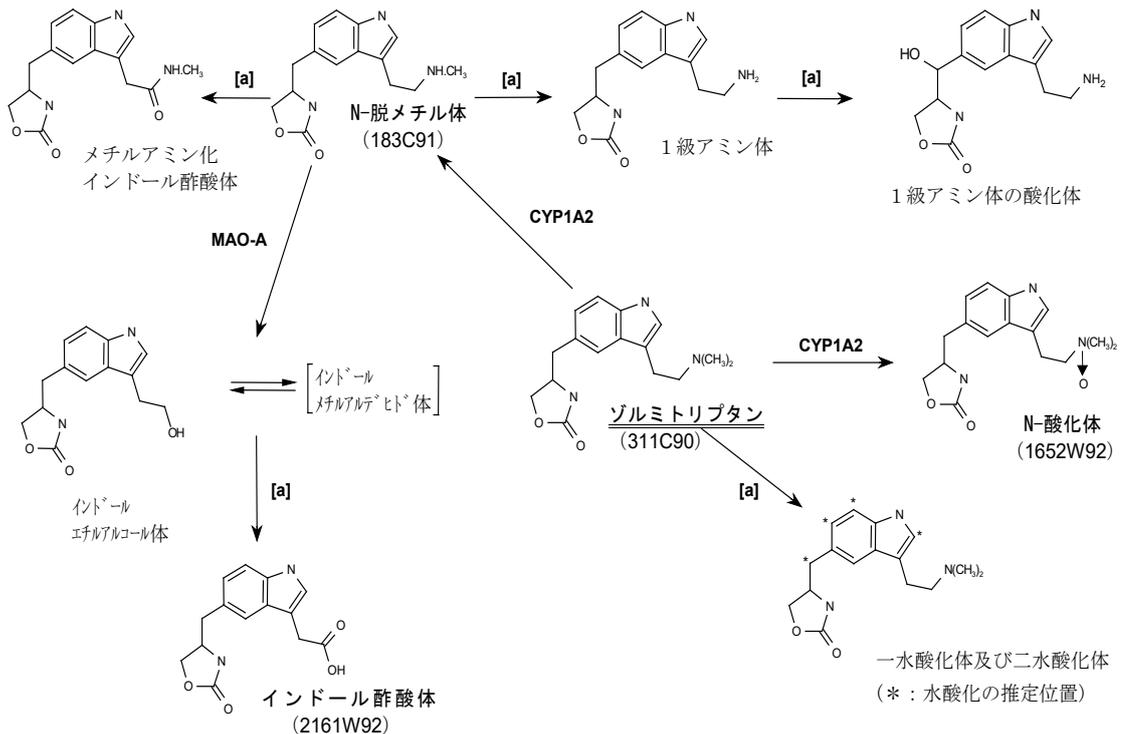
6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

本剤は主に肝臓でCYP1A2及びA型モノアミン酸化酵素(MAO)により代謝され尿中及び糞中に排泄される。主代謝物はN-脱メチル体、N-酸化体、インドール酢酸体(血漿中及び尿中の主代謝物)の3種である³¹⁾(外国人でのデータ)。^[10. 参照]

ゾルミトリプタンの推定代謝経路



(a : 関与する酵素系が未同定)

2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

ゾルミトリプタンは、主にCYP1A2により代謝される。

3) 初回通過効果の有無及びその割合

本剤は初回通過効果を受ける。

<参考>¹⁴C-ゾルミトリプタンで小腸血管灌流法を用いたex vivo試験により検討した結果、ラット腸管における初回通過効果は本薬の主要な消失経路ではないと考えられた。

4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物であるN-脱メチル体は、薬理活性(5-HT_{1B/1D}受容体作動作用)を有する。

動物モデルでは、ゾルミトリプタンの2~7.9倍の受容体親和性を示す。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

[参考：外国人データ]

欧米健康成人に¹⁴C-ゾルミトリプタンを25mg^注単回経口投与したとき、ゾルミトリプタン、N-脱メチル体(活性代謝物)、N-酸化体及びインドール酢酸体のAUCの割合は以下の通りであった。

| 薬物動態パラメータ | 未変化体 | N-脱メチル体 | N-酸化体 | インドール酢酸体 |
|--------------------|-------|---------|-------|----------|
| AUC _{0-∞} | 20.6% | 13.9% | 11.3% | 40.1% |

7. 排泄

16.5 排泄

ゾルミトリプタン25mgを単回経口投与したとき、投与量の60%以上が主にインドール酢酸体として尿中に排泄され、約30%が主に未変化体として糞中に排泄される³¹⁾(外国人でのデータ)。

[参考：外国人データ]

単回経口投与したとき、60%以上が尿中(主排泄物は代謝物であるインドール酢酸体)に、約30%が糞便中(ほとんど未変化体)に排泄される。

欧米健康成人に標識¹⁴C-ゾルミトリプタンを25mg^注単回経口投与したときの累積尿糞中排泄率は、以下の通りであった。

尿糞中放射能のゾルミトリプタンならびに代謝物組成(投与量に対する割合(%))

| 試料 | 採取期間(hr) | 総放射能 | 未変化体 | インドール酢酸体 | N-脱メチル体 | N-酸化体 | 他の代謝物 |
|-----------------|----------|-------|-------|----------|---------|-------|-------|
| 尿 | 0~48 | 63.34 | 10.15 | 30.25 | 4.18 | 8.85 | 8.56 |
| 糞 ^{a)} | 24~48 | 24.92 | 21.56 | 3.36 | ND | ND | ND |
| 糞 ^{b)} | 48~72 | 9.52 | 8.36 | 1.16 | ND | ND | ND |

ND：検出されず、a：n=3(全て男性)、b：n=1(男性)

注)本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはゾルミトリプタンとして1回2.5mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、追加投与をすることができるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、2.5mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から5mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を10mg以内とすること。」である。

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

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

16. 6. 1 腎機能障害患者

腎機能障害患者にゾルミトリプタン10mgを単回経口投与したとき、N-脱メチル体のAUCは健康人と比べて約35%高値であったが、未変化体及びN-脱メチル体のC_{max}は健康人と差はほとんどみられなかった。また、腎機能障害患者における未変化体及びN-脱メチル体のt_{1/2}は、健康人に比べ約1時間の延長がみられた。これらの薬物動態パラメータは健康人で認められる範囲である¹⁷⁾(外国人でのデータ)。

16. 6. 2 肝機能障害患者

ゾルミトリプタン10mgを単回経口投与したとき、健康人に比べて、中等度肝機能障害患者では未変化体のAUC及びC_{max}が各々94%及び50%増加し、重度肝機能障害患者では各々226%及び47%増加した。N-脱メチル体については、中等度肝機能障害患者ではAUC及びC_{max}が各々33%及び44%、重度肝機能障害患者では各々82%及び90%低下した。未変化体のt_{1/2}は健康人に比べて、中等度肝機能障害患者で57%、重度肝機能障害患者で157%延長した。N-脱メチル体のt_{1/2}は健康人に比べて、中等度肝機能障害患者で32%、重度肝機能障害患者で37%延長した¹⁶⁾(外国人でのデータ)。^[7. 3、9. 3. 1参照]

16. 6. 3 高齢者

高齢者と非高齢者の血漿中濃度は類似している。

[参考：外国人データ]

高齢者(65歳以上)と非高齢者(18~40歳)に、ゾルミトリプタン5、10、15mg^{註)}を単回空腹時経口投与し比較したとき、未変化体ならびにN-脱メチル体のAUC_{0-∞}及びC_{max}に統計的に有意差は認められなかった¹⁵⁾。

注)本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはゾルミトリプタンとして1回2.5mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、追加投与をすることができるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、2.5mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から5mgを経口投与することができる。ただし、1日の総投与量を10mg以内とすること。」である。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由……………
設定されていない

2. 禁忌内容とその理由……………

- 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 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。]
 - 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 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]
 - 2.7 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、16.7.1参照]

(解説)

- 2.1 国内臨床試験(承認時)では、本剤による過敏症状の発現は認められていないが、外国でアナフィラキシーショック、アナフィラキシー、蕁麻疹、血管浮腫等の過敏症状が報告されている。本剤の投与で何らかの過敏症状を起こした既往のある患者においては、本剤の投与により過敏症状が発現する可能性が高いと考えられるので、問診の結果、本剤の成分に対する過敏症の既往歴が判明した場合には、本剤を投与しないこと。
- 2.2 5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。
外国で不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状が報告されており、その多くが心血管系疾患の既往を有していた。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おいては、本剤の投与により重篤な虚血性心疾患様症状があらわれる可能性がある。
なお、本剤は摘出ヒト正常冠動脈に対する用量依存的な収縮作用が認められているが、その発現濃度はヒトでの最高血漿中濃度の16~31倍で、通常の臨床使用では正常冠動脈に対する影響は少ないことが示唆されている。
- 2.3 5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。
国内臨床試験(承認時)では、本剤による脳血管障害の発現は認められていないが、外国で5-HT_{1B/1D}受容体作動薬による脳出血、クモ膜下出血、脳卒中等の脳血管障害が報告されている。その多くは原疾患として脳血管障害があった可能性があると考えられており、また、片頭痛自体が脳卒中等の脳血管障害のリスクファクターであることが指摘されていること等から、薬剤との関連性については明らかではない。しかしながら、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、本剤の脳動脈収縮作用により脳血管障害があらわれる可能性があるため、本剤を投与しないこと。

2.4 5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

国内外の臨床試験および前臨床試験では、本剤が脳動脈や冠動脈以外の末梢血管を収縮させ、重大な副作用を起こす可能性は示唆されていない。しかしながら、外国で5-HT_{1B/1D}受容体作動薬による末梢血管虚血、腹痛や血性下痢を伴う結腸虚血の発現が報告されており、末梢血管障害を有する患者に本剤を投与した場合、症状を悪化させる可能性が考えられる。

2.5 5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

国内臨床試験(承認時)では、プラセボを含めたいずれの服用群においても、脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧の変動に有意差は認められなかった。また、外国人の高血圧患者及び正常血圧の被験者(健康被験者)を対象とした試験で、臨床上問題となる変化は認められなかった(V. -5. -5)の項参照)。しかしながら、降圧剤等でコントロールできない高血圧患者では、本剤の血管収縮作用により血圧がさらに上昇する可能性があるため、本剤を投与しないこと。

2.6 VIII. -7. -1)の項の解説を参照。

2.7 VIII. -7. -1)の項の解説を参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

V. -2. 参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

V. -4. 参照

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。

8.2 本剤を含むトリプタン系薬剤により、頭痛が悪化することがあるので、頭痛の改善を認めない場合には、「薬剤の使用過多による頭痛」¹⁾の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[11. 1. 4参照]

8.3 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)

8.1 5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

外国で報告されている本剤による不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状の症例の多くは、心血管系疾患の既往を有していた。そのため、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)のある患者には、本剤は投与禁忌である。心血管系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報告されているので、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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 8.2 海外の添付文書に「薬物の使用過多による頭痛」に関する記載があること、国内で本剤を含むトリプタン製剤における当該症例が集積されたこと及び使用実態状況等を踏まえて、当局において安全対策の必要性が検討された。その結果、トリプタン系薬剤共通の注意喚起が必要と判断されたため厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づき設定した(2019年6月)。
- 8.3 片頭痛発作の回復過程において眠気を催すことがある。また、承認時までの国内臨床試験において傾眠が5例(2.9%)報告されているので、本剤投与中は自動車の運転等危険を伴う機械の操作は避けるよう注意すること。

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

9.1.1 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。[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 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

[11.1.3参照]

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 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。[11.1.5参照]

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少数の患者でみられたとの報告がある。

(解説)

9.1.1 5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

外国で本剤による不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状の発現が報告されている。一般的に、ほとんどの虚血性心疾患は心臓に血液を送る冠動脈におけるアテローム動脈硬化症を原因としており、主要な危険因子としては高血圧症、高脂血症、喫煙、糖尿病、肥満、男性、若年性アテローム動脈硬化症の家族歴などがあり、運動不足および加齢は危険因子として推定されている。また、アテローム動脈硬化症の臨床症状の発現率は閉経後の女性で増加している。

虚血性心疾患の可能性のある患者に本剤を投与した場合、重篤な虚血性心疾患様症状があらわれるおそれがあるため慎重に投与すること。(VIII. -2. の項の解説を参照)

9.1.2 外国の臨床試験において、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群(WPW症候群)の既往歴のある患者で、重篤な発作性頻脈が1例発現した(承認時)ことから、国内の臨床試験を含め以降の臨床試験ではWPW症候群の既往歴がある患者を対象から除外した。WPW症候群等の副伝導路と関連する不整脈のある患者に本剤を投与した場合、症状を悪化させるおそれがあるため、観察を十分行う等慎重に投与すること。

9.1.3 5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

薬剤との関連性は明らかではないが、外国で5-HT_{1B/1D}受容体作動薬による脳出血、クモ膜下出血、脳卒中等の脳血管障害の発現が報告されている。喫煙、高血圧症等の脳血管障害のリスクファクターを有する患者等、脳血管障害の可能性のある患者では、本剤の脳動脈収縮作用により脳血管障害があらわれるおそれがあるので慎重に投与すること。(VIII. -2. の項の解説を参照)

9.1.4 他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬(スマトリプタン)によるてんかん様発作の発現が報告されているので、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には慎重に投与すること。9.1.5 コントロールされていない高血圧症患者では、本剤の血管収縮作用により血圧がさらに上昇する可能性があるため、本剤は投与禁忌である。コントロールされている高血圧症患者においても、他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬(スマトリプタン)による、一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇が報告されているので、慎重に投与すること。(VIII. -2. の項の解説を参照)

2) 腎機能障害患者

設定されていない

3) 肝機能障害患者

9.3.1 中等度又は重度肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.3、16.6.2参照]

(解説)

本剤は主に肝代謝によって全身循環から消失する。外国人肝機能障害患者における薬物動態学的試験で、AUC及びCmaxが未変化体で増加、活性代謝物(N-脱メチル体)で減少し、 $t_{1/2}$ が未変化体、活性代謝物とも延長した(VII. -10. の項を参照)ことから、慎重に投与する必要がある。特に重度肝機能障害患者に本剤を投与する場合は、1日の総投与量を5mg以内とするなど、用量を調節する必要があると判断し、外国の添付文書を参考に設定した。

4) 生殖能を有する者

設定されていない

5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

ウサギ及びラットを用いた器官形成期投与試験では、胎児の器官形成に対する影響は認められていないが、妊娠ウサギ及びラットを用いた胎盤、胎児移行性試験において、ゾルミトリプタンおよび代謝物の胎盤・胎児移行性が確認された。妊娠中の女性に対する使用経験は少なく安全性は確立していない。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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)で経口投与後に乳汁中への移行が認められている。

(解説)

授乳中のラットにゾルミトリプタンを単回経口投与したとき、乳汁への移行が認められた。ヒト乳汁中への移行については明らかではないが、乳児における安全性は確立していないので、授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。

7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

普通錠の臨床試験は12歳以上、RM錠の臨床試験は18歳以上の患者を対象としており、12歳未満の小児等における使用経験はない。また、12歳以上の小児においても使用経験が少なく、小児に対する安全性は確立していない。

8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

本剤は、主にCYP1A2で活性代謝物に代謝され、A型モノアミン酸化酵素(MAO)で不活性代謝物に代謝される。[16.4参照]

1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|---|
| エルゴタミン エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン(クリアミン) エルゴタミン誘導体含有製剤 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩(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) [2.6参照] | 血圧の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時間以内に投与しないこと。 | 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)、 エレクトリプタン臭化水 素酸塩(レルパックス)、 リザトリプタン安息香 酸塩(マクサルト)、 ナラトリプタン塩酸塩 (アマージ) [2.6参照] | 血圧の上昇又は血管攣縮 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 [2.7、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)が増加するおそれ があるので、MAO阻害剤 を投与中あるいは投与中 止2週間以内の患者には 本剤を投与しないこと。 | 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考えられ る。 |

(解説)

・エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤

5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

エルゴタミンは本剤と同様に血管収縮作用を有するため、併用した場合、相互に血圧の上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。このため、外国の添付文書を参考に本剤投与後にエルゴタミンやエルゴタミン誘導体含有製剤を、あるいはエルゴタミンやエルゴタミン誘導体含有製剤投与後に本剤を投与する場合には、24時間以上の十分な間隔をあけるよう設定した。なお、ジヒドロエルゴタミンと本剤を併用投与したときの薬物動態学的試験では、併用により未変化体及び活性代謝物の薬物動態に問題となる影響は認めなかった。(VII. -1. -4)の項を参照)

・5-HT_{1B/1D}受容体作動薬

5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

本剤と同一の作用機序を持つ5-HT_{1B/1D}受容体作動薬を併用した場合、相互に血圧の上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがあるため、外国の添付文書を参考に設定した。

・MAO阻害剤

A型MAO阻害剤であるモクロベミド(本邦未発売)と本剤の併用により、本剤の活性代謝物のAUC_{0-∞}及び $t_{1/2}$ の増加がみられた。一般的にMAO阻害剤の影響は2週間といわれていることから、外国の添付文書を参考に設定した。なお、B型MAO阻害剤であるセレギリン(エフピー)と本剤との併用では、本剤及びその活性代謝物の薬物動態に問題となる影響は認められていない。(VII. -1. -4)の項を参照)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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 |
| CYP1A2阻害剤 シメチジン、 フルボキサミンマレイン酸塩、 キノロン系抗菌剤(シプロフロキサシン塩酸塩等)等 [7.4参照] | 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。 | 本剤の主要代謝酵素であるCYP1A2を阻害するため、作用が増強される可能性が考えられる。 |
| 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、 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。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。 |

(解説)

・CYP1A2阻害剤

CYP1A2をはじめ数多くの肝代謝酵素を阻害することが知られているシメチジンと本剤との併用により、本剤及びその活性代謝物のAUC_{0-∞}及び $t_{1/2}$ の増加が認められた(VII. -1. -4)の項を参照)。また、併用時の薬物動態学的試験は実施していないが、本剤は主としてCYP1A2により代謝されるため、シメチジンと同様に強力なCYP1A2阻害作用を有する薬物(マレイン酸フルボキサミン、シプロフロキサシン塩酸塩等のキノロン系抗菌剤等)でも併用により本剤の血中濃度に影響を及ぼす可能性がある。

・選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤
5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)はセロトニンの再取り込みを阻害し、セロトニン濃度を上昇させるため、本剤との併用によりセロトニン作用が増強し、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。従って、併用する場合には、これらの症状の発現に注意し慎重に投与すること。なお、SSRIであるフルオキセチン(本邦未発売)と本剤を併用投与したときの薬物動態学的試験では、併用により本剤及び活性代謝物の薬物動態に問題となる影響は認められなかった。(VII. -1. -4)の項を参照)

8. 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 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)

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。[9.1.1、11.2参照]

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が、本剤を投与したWPW症候群の既往のある患者で認められている。[9.1.2参照]

11.1.4 薬剤の使用過多による頭痛(頻度不明)

[8.2参照]

11.1.5 てんかん様発作(頻度不明)

[9.1.4参照]

(解説)

- 11.1.1 国内臨床試験での報告はない(承認時)が、外国でまれにアナフィラキシーショック及びアナフィラキシーが報告されている。本剤投与後、アナフィラキシー(呼吸困難、血管浮腫、血圧低下等)が認められた場合には、投与を中止し、気道の確保、抗ヒスタミン剤、ステロイド剤、エピネフリンの投与等、適切な処置を行うこと。
- 11.1.2 国内臨床試験での報告はない(承認時)が、外国でまれに重篤な不整脈、狭心症及び心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状が報告されている。本剤投与後に重篤な不整脈、胸痛、胸部圧迫感など狭心症及び心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.3 外国の臨床試験において、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群(WPW症候群)の既往歴のある患者で、重篤な発作性頻脈の発現が1例認められた(承認時)。WPW症候群等の副伝導路と関連する不整脈のある患者に本剤を投与した場合、症状を悪化させるおそれがある。
- 11.1.4 海外の添付文書に「薬物の使用過多による頭痛」に関する記載があること、国内で本剤を含むトリプタン製剤における当該症例が集積されたこと及び使用実態状況等を踏まえて、当局において安全対策の必要性が検討された。その結果、トリプタン系薬剤共通の注意喚起が必要と判断されたため厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づき設定した(2019年6月)。(VIII. -5. の項を参照)
- 11.1.5 他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬(スマトリプタン)によるてんかん様発作の発現が報告されているので、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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | |
|--------------|---|-----------------|---|
| | 0.1%以上5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
| 過 敏 症 | | じん麻疹、血管浮腫等の過敏症状 | |
| 循 環 器 | 動悸 | 高血圧 | 頻脈、消化管の虚血又は梗塞 ^{注1)} (腸管虚血、腸管梗塞、脾梗塞等) |
| 消 化 器 | 悪心、口内乾燥、嘔吐、腹痛 | 下痢 | 嚥下困難 |
| 精神神経系 | 傾眠、めまい、知覚減退、知覚過敏、異常感覚、頭痛 | | |
| 泌 尿 器 | | 頻尿 | 多尿、尿意切迫 |
| 筋・骨格系 | | 筋脱力 | 筋肉痛 |
| そ の 他 | 無力症、熱感、重圧感 ^{注2)} 、絞扼感 ^{注2)} 、疼痛 ^{注2)} 、圧迫感 ^{注2)} 、倦怠感 | | 疲労 |

なお、発現頻度は承認時までの国内臨床試験(普通錠)及び使用成績調査(普通錠及びRM錠)の合計より算出した。

注1)血性下痢又は腹痛を呈することがある。

注2)これらの症状は通常一過性であるが、ときに激しい場合があり、胸部、咽喉頭部を含む身体各部でおこる可能性がある。また、痛みは頭痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、頸部痛等を含む。[11.1.2参照]

(解説)

本剤の企業中核データシートに記載されている副作用について、国内臨床試験における副作用発現頻度に基づき記載した。頻度不明の項に記載のある副作用は、国内臨床試験においては報告がなく、外国の臨床試験又は自発報告において認められたものである。

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<承認時(普通錠)及び使用成績調査(普通錠及びRM錠)における副作用発現状況一覧>

| 時期 | 承認時迄の状況 | 使用成績調査の累計 | 合計 |
|----------------------|---------|-----------|------|
| ①調査施設数 | 66 | 569 | 619 |
| ②調査症例数 | 170 | 2710 | 2880 |
| ③副作用等の発現症例数 | 45 | 149 | 194 |
| ④副作用等の発現件数 | 70 | 199 | 269 |
| ⑤副作用等の発現症例率(③/②×100) | 26.47 | 5.50 | 6.74 |

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() : % | | | | | |
|---------------|--------------------------|---------|-----------|--------|----|--------|
| | 承認時迄の状況 | | 使用成績調査の累計 | | 合計 | |
| 神経系障害 | 18 | (10.59) | 44 | (1.62) | 62 | (2.15) |
| 浮動性めまい | 4 | (2.35) | 10 | (0.37) | 14 | (0.49) |
| 頭部不快感 | - | | 5 | (0.18) | 5 | (0.17) |
| 頭痛 | 1 | (0.59) | 3 | (0.11) | 4 | (0.14) |
| 知覚過敏 | 1 | (0.59) | 3 | (0.11) | 4 | (0.14) |
| 感覚鈍麻 | 5 | (2.94) | 6 | (0.22) | 11 | (0.38) |
| 片頭痛 | 5 | (2.94) | - | | 5 | (0.17) |
| 錯感覚 | 1 | (0.59) | 6 | (0.22) | 7 | (0.24) |
| *嗅覚錯誤 | - | | 1 | (0.04) | 1 | (0.03) |
| 傾眠 | 5 | (2.94) | 13 | (0.48) | 18 | (0.63) |
| 緊張性頭痛 | - | | 1 | (0.04) | 1 | (0.03) |
| 眼障害 | 3 | (1.76) | 1 | (0.04) | 4 | (0.14) |
| *羞明 | 3 | (1.76) | - | | 3 | (0.10) |
| *霧視 | - | | 1 | (0.04) | 1 | (0.03) |
| 心臓障害 | 4 | (2.35) | 13 | (0.48) | 17 | (0.59) |
| *第一度房室ブロック | 1 | (0.59) | - | | 1 | (0.03) |
| 動悸 | 3 | (1.76) | 13 | (0.48) | 16 | (0.56) |
| 血管障害 | - | | 2 | (0.07) | 2 | (0.07) |
| ほてり | - | | 2 | (0.07) | 2 | (0.07) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 | (2.35) | 12 | (0.44) | 16 | (0.56) |
| *息詰まり感 | - | | 2 | (0.07) | 2 | (0.07) |
| *咳嗽 | - | | 1 | (0.04) | 1 | (0.03) |
| *呼吸困難 | - | | 1 | (0.04) | 1 | (0.03) |
| *過換気 | 1 | (0.59) | - | | 1 | (0.03) |
| *鼻閉 | - | | 1 | (0.04) | 1 | (0.03) |
| *口腔咽頭腫脹 | - | | 1 | (0.04) | 1 | (0.03) |
| 咽喉刺激感 | - | | 3 | (0.11) | 3 | (0.10) |
| 咽喉絞扼感 | - | | 2 | (0.07) | 2 | (0.07) |
| 鼻痛 | - | | 1 | (0.04) | 1 | (0.03) |
| 鼻部不快感 | 3 | (1.76) | 1 | (0.04) | 4 | (0.14) |
| 口腔咽頭痛 | - | | 1 | (0.04) | 1 | (0.03) |
| 胃腸障害 | 16 | (9.41) | 48 | (1.77) | 64 | (2.22) |
| 上腹部痛 | 1 | (0.59) | 3 | (0.11) | 4 | (0.14) |
| 下痢 | 1 | (0.59) | - | | 1 | (0.03) |
| 口内乾燥 | 6 | (3.53) | - | | 6 | (0.21) |
| *消化不良 | 1 | (0.59) | 1 | (0.04) | 2 | (0.07) |
| 悪心 | 6 | (3.53) | 36 | (1.33) | 42 | (1.46) |
| 胃不快感 | 2 | (1.18) | 1 | (0.04) | 3 | (0.10) |
| *口内炎 | - | | 1 | (0.04) | 1 | (0.03) |
| 嘔吐 | - | | 9 | (0.33) | 9 | (0.31) |
| 心窩部不快感 | - | | 1 | (0.04) | 1 | (0.03) |
| 口の感覚鈍麻 | - | | 3 | (0.11) | 3 | (0.10) |
| 口の錯感覚 | - | | 1 | (0.04) | 1 | (0.03) |

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() : % | | |
|--------------------|--------------------------|-----------|-----------|
| | 承認時迄の状況 | 使用成績調査の累計 | 合計 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.59) | 4 (0.15) | 5 (0.17) |
| *冷汗 | - | 1 (0.04) | 1 (0.03) |
| *多汗症 | 1 (0.59) | - | 1 (0.03) |
| 発疹 | - | 1 (0.04) | 1 (0.03) |
| *顔面腫脹 | - | 1 (0.04) | 1 (0.03) |
| 蕁麻疹 | - | 1 (0.04) | 1 (0.03) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (2.94) | 9 (0.33) | 14 (0.49) |
| 関節痛 | 1 (0.59) | - | 1 (0.03) |
| 筋力低下 | 2 (1.18) | - | 2 (0.07) |
| 重感 | - | 4 (0.15) | 4 (0.14) |
| *筋骨格硬直 | 3 (1.76) | 5 (0.18) | 8 (0.28) |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.59) | 2 (0.07) | 3 (0.10) |
| 頻尿 | 1 (0.59) | 1 (0.04) | 2 (0.07) |
| *尿失禁 | - | 1 (0.04) | 1 (0.03) |
| 全身障害および投与局所様態 | 11 (6.47) | 45 (1.66) | 56 (1.94) |
| 無力症 | 2 (1.18) | 7 (0.26) | 9 (0.31) |
| 胸部不快感 | 2 (1.18) | 9 (0.33) | 11 (0.38) |
| 胸痛 | - | 1 (0.04) | 1 (0.03) |
| *異常感 | 1 (0.59) | - | 1 (0.03) |
| 異常感 ^{※注1} | - | 5 (0.18) | 5 (0.17) |
| *冷感 | 2 (1.18) | 1 (0.04) | 3 (0.10) |
| 熱感 | - | 2 (0.07) | 2 (0.07) |
| 倦怠感 | 4 (2.35) | 16 (0.59) | 20 (0.69) |
| 疼痛 | - | 1 (0.04) | 1 (0.03) |
| *末梢冷感 | - | 2 (0.07) | 2 (0.07) |
| *発熱 | - | 1 (0.04) | 1 (0.03) |
| 口渴 ^{※注2} | - | 4 (0.15) | 4 (0.14) |
| 臨床検査 | 1 (0.59) | 1 (0.04) | 2 (0.07) |
| 血圧上昇 | - | 1 (0.04) | 1 (0.03) |
| *好中球数増加 | 1 (0.59) | - | 1 (0.03) |

(MedDRA/J ver. 11.1)

* : 使用上の注意から予測できない副作用

※注1 : 使用成績調査で発現した5例については無力症の記載範囲内と判断し、既知の副作用として扱った。

※注2 : 使用成績調査で発現した4例については口内乾燥の記載範囲内と判断し、既知の副作用として扱った。

<外国臨床試験 副作用発現状況一覧>

| | プラセボ | ゾルミトリプタン2.5mg |
|------------|----------|---------------|
| 安全性評価症例数 | 101 | 200 |
| 副作用発現例数(%) | 23(22.8) | 84(42.0) |

| COSTART ^{注1)} | | |
|------------------------|---------------------|----------|
| 安全性評価対象例数 | | 200例 |
| 副作用発現例数(%) | | 84(42.0) |
| 全身系 | 腹痛 | 1(0.5) |
| | 悪化反応 ^{注2)} | 3(1.5) |
| | 無力症 | 7(3.5) |
| | 胸痛 | 1(0.5) |
| | さむけ | 3(1.5) |
| | その他重圧感 | 1(0.5) |
| | 頸部痛 | 1(0.5) |
| | 疼痛 | 3(1.5) |
| | 胸部圧迫感 | 1(0.5) |
| | その他圧迫感 | 5(2.5) |
| | 咽喉部圧迫感 | 1(0.5) |
| | こわばり | 1(0.5) |
| | 胸部絞扼感 | 8(4.0) |
| | 顎部絞扼感 | 1(0.5) |
| | 頸部絞扼感 | 3(1.5) |
| | その他絞扼感 | 4(2.0) |
| | 咽頭部絞扼感 | 5(2.5) |
| 心臓血管系 | 頻脈 | 3(1.5) |
| | 血管拡張 | 6(3.0) |
| 消化器系 | 口内乾燥 | 8(4.0) |
| | 消化不良 | 5(2.5) |
| | 食欲亢進 | 1(0.5) |
| | 悪心 | 19(9.5) |
| | 嘔吐 | 1(0.5) |
| 代謝・栄養系 | 浮腫 | 1(0.5) |
| 筋・骨格系 | 関節痛 | 1(0.5) |

| COSTART ^{注1)} | | | |
|------------------------|---------------------|----------|--------|
| 安全性評価対象例数 | | 200例 | |
| 副作用発現例数(%) | | 84(42.0) | |
| | 筋無力症 | 1(0.5) | |
| 神経系 | 中枢神経刺激症状 | 1(0.5) | |
| | 錯乱 | 1(0.5) | |
| | めまい | 17(8.5) | |
| | 知覚過敏 | 2(1.0) | |
| | 運動過多 | 1(0.5) | |
| | 神経過敏(症) | 1(0.5) | |
| | 異常感覚 | 12(6.0) | |
| | 傾眠 | 9(4.5) | |
| | 思考異常 ^{注3)} | 3(1.5) | |
| | 振戦 | 3(1.5) | |
| | 呼吸器系 | 鼻出血 | 2(1.0) |
| | | 過換気 | 1(0.5) |
| 咽頭炎 | | 1(0.5) | |
| 鼻炎 | | 3(1.5) | |
| 音声変調 | | 1(0.5) | |
| 皮膚・皮膚付属器系 | そう痒(症) | 2(1.0) | |
| | 多汗 | 4(2.0) | |
| | 小水疱水疱性皮疹 | 1(0.5) | |
| 特殊感覚 | 視力異常 | 1(0.5) | |
| | 眼の異常 | 1(0.5) | |
| | 聴覚過敏 | 1(0.5) | |
| | 羞明 | 1(0.5) | |
| | 味覚倒錯 | 1(0.5) | |
| | 耳鳴 | 1(0.5) | |

注1) 米国で利用されている副作用用語集(Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms)

注2) 報告副作用名: INCREASED MIGRAINE PAIN, INCREASED HEAD PAIN, INCREASED HEADACHE

注3) 報告副作用名: DIFFICULTY IN CONCENTRATING, FUZZY FEELING, TROUBLE CONCENTRATING

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
 設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 過量投与

13.1 症状

外国で、健康人に本剤50mgを単回経口投与した際、鎮静(傾眠・無力症)が認められた。

13.2 処置

本剤の消失半減期は2.5～3時間であり、少なくとも15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。

(解説)

臨床使用において本剤を過量服用した症例は報告されていないが、外国の第I相試験において、本剤50mgを単回経口投与した際、7例中6例に鎮静(傾眠、無力症)が認められた。本剤を過量服用した場合、少なくとも15時間、あるいは症状・徴候が発現している場合はそれらが持続する限りモニターを行い、重症中毒の場合には、呼吸管理(気道の確保・維持、酸素吸入・換気等)、循環管理、対症療法を行うこと。

本剤に特異的な解毒薬は知られていない。また、血液透析、腹膜透析による薬物除去効果についてはデータがなく不明である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

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

ゾルミトリプタン(成分名)の非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

1. 薬理試験

1) 薬効薬理試験

ゾルミトリプタン投与により、ラット、イヌ及びサル的一般症状観察試験で幾つかの異常所見、中枢神経系試験でラット体温低下及びラット記憶学習能の変化、自律神経系試験でネコ瞬膜の電気刺激誘発張力の増強作用、及びモルモット摘出回腸に対する抗ヒスタミン作用、呼吸・循環器機能試験でイヌ心行動態及び呼吸機能の変化、並びにサル心行動態の変化、ラット腎機能試験で尿量及び尿中ナトリウムイオン濃度の減少が認められたが、これらの変化は、臨床用量に比較して高用量で発現し、また発現強度も軽度なものが主であった。

活性代謝物のN-脱メチル体のイヌ一般症状及び心行動態試験では、ゾルミトリプタンと同様の作用を示した。

| 試験項目 | | 動物種 | 試験結果 |
|-----------------|--|---------------------|--|
| 一般症状および行動に及ぼす影響 | | マウス | 1~100mg/kg (po) で影響なし。 |
| | | ラット | 2~20mg/kg (iv)、10~2000mg/kg (po) で異常所見を認めた。 |
| | | イヌ | 0.02~1mg/kg (iv)、1,2mg/kg (po) で異常所見を認めた。 |
| | | サル | 0.003~10mg/kg (iv) で異常所見を認めたが、症状は個体、用量によって異なっていた。 |
| 中枢神経系に及ぼす影響 | 自発運動量に対する影響 | マウス | 1~30mg/kg (po) で影響なし。 |
| | 麻酔作用 | ラット | 1~10mg/kg (iv)、10~100mg/kg (po) で作用なし。 |
| | 痙攣誘発/抗痙攣作用 | マウス | 1~30mg/kg (po) で作用なし。 |
| | 痛覚に及ぼす影響 | マウス | 1~30mg/kg (po) で影響なし。 |
| | 体温に及ぼす影響 | ラット | 10~50mg/kg (iv) で体温低下。 |
| | 記憶学習能に及ぼす影響 | ラット | 30mg/kg (po) で僅かに記憶力低下及び学習能力の増強。 |
| 自律神経系/平滑筋に及ぼす影響 | 瞬膜の電気刺激誘発反応に対する作用 | ネコ | 0.45及び0.9mg/kg (iv) で張力増強。 |
| | 摘出回腸に対する作用 (作動薬: アセチルコリン、ヒスタミン、5-HT、塩化バリウム) | モルモット (in vitro) | 1 µg/mL で抗ヒスタミン作用。 |
| 循環器系に及ぼす影響 | 心行動態に及ぼす影響 | 麻酔下イヌ | 1mg/kg (iv) : 血圧、左心室収縮期圧、左心室圧最大変化量及び大腿動脈血流量の増加並びに心拍数及び大腿動脈血管抵抗の僅かな低下。 3, 10mg/kg (iv) : 全観察項目の低下(心電図には影響なし) |
| | | イヌ | 0.5, 1mg/kg (iv)、1, 2mg/kg (po) で血圧上昇及び心拍数増加 |
| | | サル | 0.3~3mg/kg (iv) で血圧低下の後、持続的血圧上昇(軽微)。10mg/kg (iv) で血圧低下。 |
| 呼吸器系に及ぼす影響 | 呼吸機能に及ぼす影響 | 麻酔下イヌ | 1~10mg/kg (iv) で呼吸数増加と一回換気量の低下。 |
| | | 麻酔下ネコ | 9mg/kg (iv) で一回換気量及び毎分換気量の低下。 |
| 消化器系に及ぼす影響 | 胃腸管内輸送能に及ぼす影響 | マウス | 1~30mg/kg (po) で影響なし。 |
| | 胃酸分泌能に及ぼす影響 | ラット | 1~30mg/kg (id) で影響なし。 |
| 腎機能 | 尿量、尿中ナトリウム・カリウム・塩素イオンおよびpHに及ぼす影響 | ラット | 30mg/kg (po) で尿量及び尿中ナトリウムイオン濃度の減少。 |

IX. 非臨床試験に関する項目

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

概略致死量 (mg/kg)

| 動物 投与経路 | マウス | ラット | イヌ |
|------------|------|------|------|
| 経口 | 1000 | 1500 | >100 |
| 静脈内 | 50 | 100 | — |

[— ; 測定データなし]

2) 反復投与毒性試験

ラットでは1000mg/kg/日まで、イヌでは100mg/kg/日までの用量で反復経口投与試験を行った。いずれの動物種においても、この種の薬剤(5-HT作動薬)に共通してみられる薬理作用に起因する一般状態の変化が観察された。この他に、ラットにおいては高用量(400 mg/kg/日以上)を長期間投与した際に、呼吸抑制が原因と思われる前兆を伴わない死亡がみられた。

イヌでは高用量(100mg/kg/日)において過度の薬理作用が原因と思われる虚脱、痙攣が観察され、12ヵ月間投与試験で雄1例の死亡がみられた。また、イヌの反復投与試験で、100mg/kg/日(臨床用量で得られるヒト曝露量の1000倍以上の曝露量が得られる条件)で12ヵ月間反復投与した場合においても循環器系に関する毒性所見はみられなかった。

無毒性量 (mg/kg/日)

| 動物 投与経路 | ラット | イヌ |
|------------|-----|-----|
| 経口(1ヵ月間) | 100 | 25 |
| 経口(6ヵ月間) | 100 | 100 |
| 経口(12ヵ月間) | — | 25 |

[— ; 測定データなし]

3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

4) がん原性試験

がん原性

マウス及びラットを用い、400mg/kg/日までの用量を長期間強制経口投与し、本薬のがん原性について検討した。マウスを用いた試験では、いずれの用量でもがん原性を示唆する異常所見は認められなかった。ラットでは、400mg/kg/日投与群の雄で甲状腺濾胞腺腫及び皮膚線維腫の発現率増加がみられたが、100mg/kg/日までの用量では腫瘍発現率に対する影響はみられず、1日の最大総投与量である10mgを単回服用した場合のヒトでの曝露量と比較した場合に600倍以上の安全域が存在する。マウス、ラットのいずれにおいても、すべての用量で悪性腫瘍の発現率の増大は認められなかった。

以上から、本薬がヒトにおいてがん原性を示す可能性は極めて低いと考えられた。

変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO細胞遺伝子突然変異試験、ラット小核試験、ラット不定期DNA合成試験を行ったところ、いずれも陰性であった。一方、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で染色体構造異常誘発の兆候がみられたが、この試験以外のすべての試験の結果並びにがん原性試験の結果が陰性であったことから、本薬がin vivoでの遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

5) 生殖発生毒性試験

ラットを用いて行った一般生殖能試験では最高用量の400mg/kg/日まで生殖機能に対する影響はみられなかった。ラットにおける器官形成期投与試験では、1200mg/kg/日を投与した際に着床後胚・胎児損失数の増加が観察され、胎児に対する無毒性量は400mg/kg/日であった。母動物の一般毒性学的指標及び生殖能に対する無毒性量はそれぞれ400mg/kg/日、1200mg/kg/日であった。ウサギにおける器官形成期投与試験では、母体毒性の発現がみられる最高用量(30mg/kg/日)まで胎児への影響はみられなかった。母動物の一般毒性学的指標に対する無毒性量は3mg/kg/日であった。ラットにおける器官形成期・周産期・授乳期投与試験では、最高用量である400mg/kg/日まで母動物の生殖能、胎児の発生、出生児の発育及び生殖能に対する影響はみられなかった。

以上のように、ラットにおける器官形成期投与試験において1200mg/kg/日を投与した際に着床後胚・胎児損失数の増加が観察された以外には、親動物の生殖能及び胎児・出生児に対する本薬の影響は認められなかった。

6) 局所刺激性試験

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

7) その他の特殊毒性

依存性

アカゲザルを用いた試験の結果、本剤には精神依存性形成能がないことが示された。また、ラットおよびイヌの反復投与試験では、高用量で長期間投与にもかかわらず、身体依存性形成能を示唆するような所見がみられなかった。加えて本剤は頓用薬であることから、身体依存性形成能試験は必要ないと判断された。

抗原性

能動全身性・受動皮膚アナフィラキシー試験(モルモット)および受動皮膚アナフィラキシー試験(ラット)を行ったが、いずれの試験結果も陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

| | 規制区分 |
|------|------------------------|
| 製剤 | 劇薬、処方箋医薬品 [※] |
| 有効成分 | 劇薬 |

※ 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：5年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

ゾーミッグを飲まれる方へ(XIII. -2. 参照)

頭痛ハンドブック(XIII. -2. 参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ゾーミッグRM錠2.5mg

同効薬：セロトニン5-HT₁受容体刺激作用

コハク酸スマトリプタン、臭化水素酸エレクトリプタン、安息香酸リザトリプタン、
ナラトリプタン塩酸塩²²⁾

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

7. 国際誕生年月日

1997年3月7日

X. 管理的事項に関する項目

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

製造販売承認年月日：2001年6月20日、承認番号：21300AMY00274

薬価基準収載年月日：2001年8月31日

販売開始年月日：2001年8月31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

2011年3月25日

薬事法第14条第2項第3号イからハマで(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

再審査期間満了日：2009年6月19日(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 製品名 | 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番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|--------------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| ゾーミッグ錠 2.5mg | 2160004F1027 | 2160004F1027 | 114031602 | 610451019 |

14. 保険給付上の注意

特になし

XI . 文 献

1. 引用文献
- 1) International Headache Society : Cephalalgia, 2018 ; 38(1) : 1-211
 - 2) 社内資料 国内第 I 相単回投与試験 (2001)
 - 3) 社内資料 国内第 I 相反復投与試験 (2001)
 - 4) Seaber, E. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. , 41, 141 (1996)
 - 5) Dixon, R. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. , 43, 273 (1997)
 - 6) 社内資料 : 日本人ならびに白人における薬物動態比較試験 (2001年6月20日承認、申請資料概要へ. 3. 4. 1)
 - 7) 社内資料 : 日本の第 II 相用量反応試験 (2001年6月20日承認、申請資料概要ト. 1. 6. 5)
 - 8) 社内資料 : 欧米の初期第 II 相用量反応試験 (2001年6月20日承認、申請資料概要ト. 1. 6. 3)
 - 9) Rapoport, A. M. et al. : Neurology, 1997 ; 49 : 1210-1218
 - 10) Solomon, G. D. et al. : Neurology, 1997 ; 49 : 1219-1225
 - 11) 社内資料 : 欧米の第 III 相検証試験 (2001年6月20日承認、申請資料概要ト. 1. 7. 1)
 - 12) 社内資料 : 欧米の第 II 相用量反応試験 (2001年6月20日承認、申請資料概要ト. 1. 6. 4)
 - 13) 社内資料 : 欧米の第 III 相試験 (長期間の複数回発作に対する安全性試験) (2001年6月20日承認、申請資料概要ト. 1. 7. 2)
 - 14) Tepper, S. J. et al. : Curr. Med. Res. Opin. , 1999 ; 15(4) : 254-271
 - 15) Peck, R. W. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. , 63, 342 (1998)
 - 16) Dixon, R. et al. : J. Clin. Pharmacol. , 1998 ; 38 : 694-701
 - 17) Gillotin, C. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. , 1997 ; 35(11) : 522-526
 - 18) Smith, D. A. et al. : J. Clin. Pharmacol. Ther. , 38, 685 (1998)
 - 19) 社内資料 : 服用初期の有効性、再発に対する有効性及び再発予防効果を評価した試験 (2001年6月20日承認、申請資料概要ト. 1. 8. 5)
 - 20) Lipton, R. B. et al. : Rev. Contemp. Pharmacother. , 2000 ; 11 : 63-73
 - 21) Lipton, R. B. et al. : JAMA, 2000 ; 284(20) : 2599-2605
 - 22) 薬剤分類情報閲覧システム <<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2021/11/17 アクセス)
 - 23) Martin, G. R. et al. : Br. J. Pharmacol. , 1997 ; 121 : 157-164
 - 24) 社内資料 : 183C91 (活性代謝物) の受容体選択性 (2001年6月20日承認、申請資料概要ホ. 1. 3. 2)
 - 25) MacLennan, S. J. et al. : Eur. J. Pharmacol. , 1998 ; 361 : 191-197
 - 26) Goadsby, P. J. et al. : Headache, 1994 ; 34 : 394-399
 - 27) 社内資料 : 麻酔下モルモットにおける神経因性血漿蛋白漏出に対する作用 (2001年6月20日承認、申請資料概要ホ. 1. 2. 4)
 - 28) Goadsby, P. J. et al. : Cephalalgia, 1997 ; 17 : 153-158
 - 29) Goadsby, P. J. et al. : Pain, 1996 ; 67 : 355-359
 - 30) 社内資料 : 薬物動態の性差に対する臨床的考察 (2001年6月20日承認、申請資料概要へ. 3. 6. 3)
 - 31) Seaber, E. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. , 1997 ; 43 : 579-587
 - 32) 社内資料 : 欧米人健康成人男女を対象とした単回投与試験 (2001年6月20日承認、申請資料概要へ. 3. 2. 2)
 - 33) 社内資料 : 健康成人被験者における絶対生物学的利用率 (2001年6月20日承認、申請資料概要へ. 3. 5)

X I. 文献

- 34) 社内資料：日本人健康成人男性を対象とした反復投与試験(2001年6月20日承認、申請資料概要へ. 3. 3. 2)
- 35) Rolan, P. : Cephalalgia, 1997 ; 17(Suppl. 18) : 21-27
- 36) Dixon, R. M. et al. : Cephalalgia, 1997 ; 17 : 639-646
- 37) Peck, R. W. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1997 ; 44 : 595-599
- 38) Seaber, E. J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1997 ; 53 : 229-234
- 39) Dixon, R. et al. : Clin. Drug Invest., 1998 ; 15 (6) : 515-522
- 40) Smith, D. A. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 1998 ; 36 (6) : 301-305
- 41) Seaber, E. J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1998 ; 46 : 433-439
- 42) 社内資料：血漿蛋白質との結合 (2001年6月20日承認、申請資料概要へ. 2. 2. 4)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

| 国名 | 販売名 | 承認(許可) 年月日 | 有効成分 含量 (1錠中) | 効能・効果 | 用法・用量 |
|---------------------|---------|---------------|---------------------|------------------------------|--|
| 英国 | Zomig | 1997年3月7日 | 2.5mg | 前兆を伴う又は 伴わない片頭痛 の急性期治療 | <ul style="list-style-type: none"> • 推奨用量：2.5mg • 症状の持続時^{*1}又は24時間以内の再発時：2回目を服用(但し、1回目の服用から2時間以上あける) • 増量：2.5mgで十分な効果が得られない場合、次回発作時からは5mgの服用が可能 • 24時間以内の総投与量：10mg^{*2} • 投与1時間以内に有意な効果が現れる • 発作中のいつの時点の服用でも効果は同等だが、片頭痛発作の開始後早期の服用が望ましい |
| スウェーデン [#] | Zomig | 1997年3月21日 | 2.5mg 5mg | | |
| ドイツ [#] | Ascotop | 1997年8月5日 | 2.5mg 5mg | | |
| フランス | Zomig | 1997年8月28日 | 2.5mg | 片頭痛の頭痛発作時の治療 | |
| 米国 | Zomig | 1997年11月25日 | 2.5mg 5mg | 前兆を伴う又は伴わない片頭痛の急性期治療 | |

*1：英国
*2：英国は15mg

#：欧州相互認証制度による承認(許可)

なお、本邦における効能または効果、用法およ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、成人にはゾルミトリプタンとして1回2.5mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。

なお、効果が不十分な場合には、追加投与をすることができるが、前回の投与から2時間以上あけること。

また、2.5mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から5mgを経口投与することができる。

ただし、1日の総投与量を10mg以内とすること。

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

1) 粉砕

該当資料なし

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

患者向け資料

●ゾーミッグを飲まれる方へ

ゾーミッグ錠2.5mgの包装シートからの取り出し方
(飲む直前に取り出してください)
押し出してシートからお薬を取り出してください。

ゾーミッグRM錠2.5mgの包装シートからの取り出し方
(飲む直前に取り出してください)
シート裏の矢印の部分から台紙をはがして、中のお薬を取り出してください(押し出さないでください)。

ゾーミッグ錠2.5mgの包装シート

ゾーミッグRM錠2.5mgの包装シート
シートを1錠ずつ切り離すか、シートをミシン目に沿って折り曲げると、矢印の部分から台紙をはがしやすくなります。

←ミシン目

こんな時は、こうしましょう。

- 間違ってもたくさん飲んだ時
▶ すぐに主治医または薬剤師にご相談ください。
- お薬を飲んででも頭痛が全くおさまらない時
▶ 自分の判断で飲む量や回数を増やさないでください。主治医に相談の上指示に従ってください。
- 頭痛がいつもと違っている時
(今まで経験したことのない痛み、症状、経過)
▶ このお薬を飲まないでください。すぐに主治医に連絡してください。

4つのアドバイスとお薬の飲み方

沢井製薬株式会社 0120401741 2018年9月5日

※このお薬は医師・薬剤師の指導の下に服薬してください。他人に譲るとは絶対にしてはいけません。

1. このお薬について
(ゾーミッグ錠2.5mg・ゾーミッグRM錠2.5mg)

片頭痛発作が起こった時に飲んでください。発作のない時に、片頭痛を予防する目的や、片頭痛以外の頭痛の治療のために飲まないでください。

●このお薬の働き

このお薬は脳血管に作用して、片頭痛の症状(頭痛、吐き気、嘔吐、光や音に敏感になる)を抑えたり和らげます。片頭痛発作の回数を減らしたり発作を予防するために飲むお薬ではありません。また、片頭痛以外の頭痛に対しては、効果がありません。

2. お薬を飲む前に
(ゾーミッグ錠2.5mg・ゾーミッグRM錠2.5mg)

次の方は必ず主治医にお知らせください。

- 次の病気を治療中または過去に経験した方
 - 薬による発疹や尋常性乾皮などの異常
 - 心臓の病気(狭心症、不整脈、心筋梗塞など)
 - 脳の血管障害(脳出血、脳梗塞など)
 - 血行が悪い(手足がいつも冷たい)
 - 高血圧症、肝臓が悪い、てんかんや虚寒発作
- 他に薬を飲んでいる方
薬局で買っているお薬も、病院でもらっている他のお薬もお知らせください。(エルゴタミン製剤(クリアミン®)など、他の頭痛薬)
※このお薬とエルゴタミン製剤やゾーミッグ錠と同じタイプのお薬を飲む場合は4時間以上の間隔を空ける必要があります。
- 妊娠中または授乳中の方、妊娠している可能性がある方
主治医にその事を必ず伝えてください。また、妊娠に気付いた時はすぐに主治医にお知らせください。

3. お薬を飲む時は
(ゾーミッグ錠2.5mg・ゾーミッグRM錠2.5mg)

1回および1日に飲む量は、主治医の指示を守ってください。(このお薬は最大で1回2錠、1日4錠までです。)

1日に2回以上飲む場合は、前回飲んでから2時間以上あけてください。

- ゾーミッグ錠2.5mgの飲み方
ゾーミッグ錠2.5mgは、通常の錠剤タイプのお薬なので、水またはぬるま湯といっしょに飲んでください。
- ゾーミッグRM錠2.5mgの飲み方
ゾーミッグRM錠2.5mgは、口の中に入れて唾液で速やかに溶け、水なしでも飲むことができる新しいタイプのお薬です。水なしでも飲む場合は、お薬が口の中で吸収されることはないので、唾液で飲み込んでください。

4. お薬を飲んだあと
(ゾーミッグ錠2.5mg・ゾーミッグRM錠2.5mg)

このお薬は、飲んで後寝くなる場合がありますので、以下のことをしないでください。

- 自動車の運転
- 危険を伴う機械の操作

服薬後、以下のいつもと違う症状があらわれた場合は、すぐに主治医にご相談ください。

- のどや胸が圧迫された感じや締め付けられるような感じがする
- めまいがする、感覚がおかしい

そのほかにも異常を感じた場合は、すぐに主治医にご相談ください。

注)当説明書は変更・改訂される場合があります。

●頭痛ハンドブック

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

