

片頭痛治療薬/5-HT_{1B/1D}受容体作動薬**ゾルミトリプタンOD錠2.5mg「アメル」**

ZOLMITRIPTAN OD

(ゾルミトリプタン口腔内崩壊錠)

| |
|--------------------------------|
| 規制区分: |
| 劇薬 処方箋医薬品 ^{注1)} |
| 貯法: |
| 室温保存(開封後は湿気を避けて保存すること) |
| 使用期限: |
| 包装箱に表示。 使用期限を過ぎた製品は使用しないこと。 |

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 22700AMX00551 |
| 薬価収載 | 2015年6月 |
| 販売開始 | 2015年6月 |

【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
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。]
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。]
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。]
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。]
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(「相互作用」の項参照)
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(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】**1. 組成**

| | |
|------|---|
| 販売名 | ゾルミトリプタンOD錠2.5mg「アメル」 |
| 有効成分 | 1錠中、ゾルミトリプタン2.5mgを含有する。 |
| 添加物 | D-マンニトール、結晶セルロース、クロスポビドン、スクラロース、香料、ステアリン酸マグネシウム |

2. 製剤の性状

| 販売名 | 剤形 | 色 | 外形・大きさ等 | 識別コード |
|-----------------------|----|----|---|--------------------|
| ゾルミトリプタンOD錠2.5mg「アメル」 | 素錠 | 白色 |  直径: 約6.5mm 厚さ: 約2.4mm 質量: 約100mg | KW ZMT OD2.5 |

【効能・効果】

片頭痛

【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) 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、片頭痛に通常みられる症状や経過とは異なった頭痛及び併発症状のある患者
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。

【用法・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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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。
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。

【使用上の注意】**1. 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。]
- (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(「副作用」の項参照)
- (3) 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。特に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。]
- (4) 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。]

注1) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

- (5)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[類薬(スマトリブタン)でてんかん様発作が発現したとの報告がある。]
- (6)コントロールされている高血圧症患者[類薬(スマトリブタン)で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。]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ(水なし)でも服用可能であるが、口腔粘膜から吸収されることはないため、水なしで服用した場合は唾液で飲み込むこと。
- (2)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。
- (3)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。
- (4)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。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP1A2により活性化代謝物に代謝され、A型モノアミン酸化酵素(MAO)により不活性化代謝物に代謝される。

(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 酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン(クリアミン) | 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。 |
| エルゴタミン誘導体含有製剤 メシル酸ジヒドロエルゴタミン(ジヒデルゴット)、マレイン酸エルゴメトリン(エルゴメトリンF)、マレイン酸メチルエルゴメトリン(メテルギン) | | |
| 5-HT_{1B/1D}受容体作動薬 コハク酸スマトリブタン(イミグラン)、臭化水素酸エルトリブタン(レルパックス)、安息香酸リザトリブタン(マクサルト)、ナラトリブタン塩酸塩(アマージ) | 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---------------|--|---|
| MAO阻害剤 | 本剤及び活性化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。 |

(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、マレイン酸フルボキサミン、キノロン系抗菌薬(塩酸シプロフロキサシン等)等 | 本剤及び活性化代謝物の消失半減期($t_{1/2}$)が延長し、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増加するので、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。 | 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 マレイン酸フルボキサミン、塩酸パロキセチン水和物等 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 塩酸ミルナシブラン、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。 |

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用(頻度不明)

1)アナフィラキシーショック、アナフィラキシー

アナフィラキシーショック、アナフィラキシー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

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)頻脈(WPW症候群における)

WPW症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈が、ゾルミトリブタンを投与したWPW症候群の既往のある患者1例で認められている。

4)てんかん様発作

類薬(スマトリブタン)でてんかん様発作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。

(2)その他の副作用

| | 頻度不明 |
|--------------------|--|
| 過敏症 ^{注2)} | 蕁麻疹、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3)} (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4)} 、絞扼感 ^{注4)} 、疼痛 ^{注4)} 、圧迫感 ^{注4)} 、倦怠感、疲労 |

注2)このような場合には投与を中止すること。

注3)血性下痢又は腹痛を呈することがある。

注4)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。

5. 高齢者への投与

高齢者と非高齢者の血漿中濃度は類似している。しかし、臨床使用における高齢者に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

6. 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中は、授乳を避けさせること。[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。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(12歳未満の小児等においては使用経験がなく、12歳以上の小児においては使用経験が少ない)。

8. 過量投与

外国で、健康人にゾルミトリプタン50mgを単回経口投与した際、鎮静(傾眠・無力症)が認められた。

処置:

本剤の消失半減期は約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。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。

9. 適用上の注意

(1)薬剤交付時:

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

(2)服用時:

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

2)本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

【薬物動態】

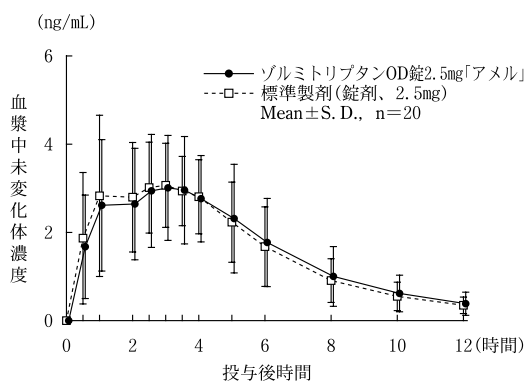
(生物学的同等性試験)¹⁾

ゾルミトリプタンOD錠2.5mg「アメル」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ゾルミトリプタンとして2.5mg)健康成人男子に水なし又は水ありで絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

—水なし—

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-----------------------|-------------------------------------|-----------------|---------------|---------------------------|
| | AUC ₍₀₋₁₂₎ (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr.) | T _{1/2} (hr.) |
| ゾルミトリプタンOD錠2.5mg「アメル」 | 19.91±7.74 | 3.71±1.33 | 2.65±1.41 | 3.01±0.64 |
| 標準製剤(錠剤、2.5mg) | 19.79±6.70 | 3.80±1.27 | 2.35±1.33 | 2.84±0.51 |

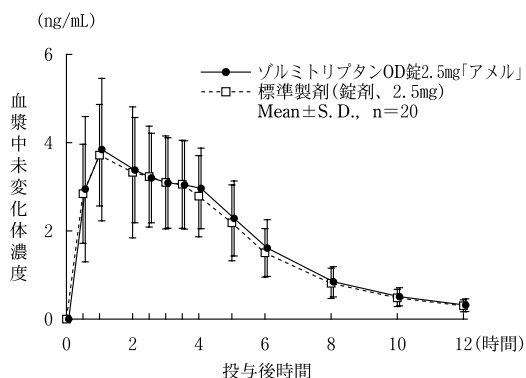
(Mean ± S. D., n = 20)



—水あり—

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-----------------------|-------------------------------------|-----------------|---------------|---------------------------|
| | AUC ₍₀₋₁₂₎ (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr.) | T _{1/2} (hr.) |
| ゾルミトリプタンOD錠2.5mg「アメル」 | 21.51±5.90 | 4.46±1.35 | 1.93±1.43 | 2.84±0.87 |
| 標準製剤(錠剤、2.5mg) | 20.80±6.27 | 4.21±1.30 | 1.73±1.14 | 2.78±0.68 |

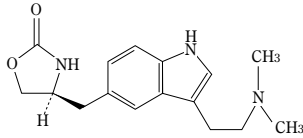
(Mean ± S. D., n = 20)



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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ゾルミトリプタン (Zolmitriptan)
 分子式：C₁₆H₂₁N₃O₂
 分子量：287.36
 構造式：



化学名：(S)-4-(1-[3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-1*H*-indol-5-yl]methyl)-2-oxazolidinone
 性状：白色の結晶性の粉末である。
 メタノールに溶けやすく、酢酸エチルに溶けにくく、
 水に極めて溶けにくい。
 融点：136～140℃

【取扱い上の注意】

〈安定性試験〉²⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40±1℃、相対湿度75±5%、6ヵ月)の結果、ゾルミトリプタンOD錠2.5mg「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包 装】

PTP12錠(6錠×2)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同毒性試験
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験

〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料は下記にご請求下さい。
 共和薬品工業株式会社 薬事部、安全管理部
 〒532-0011 大阪市淀川区西中島5-13-9
 ☎ 0120-041-189 (製品情報お問い合わせ先)
 FAX 06-6308-0334

参考

国際頭痛学会による片頭痛の分類^{注5)}

| |
|-------------------------------|
| 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癲癇 |
| 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^{注5)}

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

注5) 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

製造販売元
 **共和薬品工業株式会社**
 大阪市淀川区西中島5-13-9