

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

5-HT_{1B/1D}受容体作動型片頭痛治療剤
リザトリプタン安息香酸塩錠・口腔内崩壊錠
マクサルト[®]錠10mg
マクサルトRPD[®]錠10mg
Maxalt[®] Tablets 10mg
Maxalt RPD[®] Tablets 10mg

剤形	錠：素錠 RPD錠：口腔内崩壊錠
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	錠：1錠中にリザトリプタンとして10mg含有 RPD錠：1錠中にリザトリプタンとして10mg含有
一般名	和名：リザトリプタン安息香酸塩 洋名：Rizatriptan Benzoate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2003年7月17日 薬価基準収載年月日：2003年9月12日 販売開始年月日：2003年9月24日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：オルガノン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	オルガノンカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-095-213 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://organonpro.com/ja-jp/

本 I F は2024年7月改訂のマクサルト錠10mg・マクサルトRPD錠10mgの電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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 (<https://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、「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医療機器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「X II. 参考資料」、「X III. 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。

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
 - (1) 承認条件 2
 - (2) 流通・使用上の制限事項 2
6. RMPの概要 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
 - (1) 和名 3
 - (2) 洋名 3
 - (3) 名称の由来 3
2. 一般名 3
 - (1) 和名（命名法） 3
 - (2) 洋名（命名法） 3
 - (3) ステム（Stem） 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
 - (1) 外観・性状 4
 - (2) 溶解性 4
 - (3) 吸湿性 4
 - (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 4
 - (5) 酸塩基解離定数 4
 - (6) 分配係数 4
 - (7) その他の主な示性値 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
 - (1) 剤形の区別 6
 - (2) 製剤の外観及び性状 6
 - (3) 識別コード 6
 - (4) 製剤の物性 6
 - (5) その他 6
2. 製剤の組成 6
 - (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 6
 - (2) 電解質等の濃度 6
 - (3) 熱量 7

3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 9
10. 容器・包装 9
 - (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 9
 - (2) 包装 9
 - (3) 予備容量 9
 - (4) 容器の材質 9
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量 12
 - (1) 用法及び用量の解説 12
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 12
4. 用法及び用量に関連する注意 13
5. 臨床成績 14
 - (1) 臨床データパッケージ 14
 - (2) 臨床薬理試験 14
 - (3) 用量反応探索試験 14
 - (4) 検証的試験 14
 - 1) 有効性検証試験 14
 - 2) 安全性試験 15
 - (5) 患者・病態別試験 15
 - (6) 治療的使用 15
 - 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 15
 - 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 15
 - (7) その他 16

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 19
2. 薬理作用 19
 - (1) 作用部位・作用機序 19
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 20
 - (3) 作用発現時間・持続時間 23

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	24
(1) 治療上有効な血中濃度	24
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	24
(3) 中毒域	25
(4) 食事・併用薬の影響	26
2. 薬物速度論的パラメータ	27
(1) 解析方法	27
(2) 吸収速度定数	27
(3) 消失速度定数	28
(4) クリアランス	28
(5) 分布容積	28
(6) その他	28
3. 母集団(ポピュレーション)解析	28
(1) 解析方法	28
(2) パラメータ変動要因	28
4. 吸収	28
5. 分布	29
(1) 血液-脳関門通過性	29
(2) 血液-胎盤関門通過性	29
(3) 乳汁への移行性	29
(4) 髄液への移行性	29
(5) その他の組織への移行性	29
(6) 血漿蛋白結合率	29
6. 代謝	30
(1) 代謝部位及び代謝経路	30
(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	31
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	31
7. 排泄	31
8. トランスポーターに関する情報	32
9. 透析等による除去率	32
10. 特定の背景を有する患者	32
11. その他	34

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	35
2. 禁忌内容とその理由	35
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37
5. 重要な基本的注意とその理由	37
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
(1) 合併症・既往歴等のある患者	38
(2) 腎機能障害患者	39

(3) 肝機能障害患者	40
(4) 生殖能を有する者	40
(5) 妊婦	40
(6) 授乳婦	40
(7) 小児等	41
(8) 高齢者	41
7. 相互作用	41
(1) 併用禁忌とその理由	41
(2) 併用注意とその理由	42
8. 副作用	43
(1) 重大な副作用と初期症状	43
(2) その他の副作用	45
◆ 副作用発現頻度一覧表等	46
(1) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	46
(2) 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	48
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
10. 過量投与	48
11. 適用上の注意	49
12. その他の注意	49
(1) 臨床使用に基づく情報	49
(2) 非臨床試験に基づく情報	49

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	50
(1) 薬効薬理試験	50
(2) 安全性薬理試験	50
(3) その他の薬理試験	50
2. 毒性試験	51
(1) 単回投与毒性試験	51
(2) 反復投与毒性試験	51
(3) 遺伝毒性試験	51
(4) がん原性試験	52
(5) 生殖発生毒性試験	52
(6) 局所刺激性試験	52
(7) その他の特殊毒性	52

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	53
2. 有効期間	53
3. 包装状態での貯法	53
4. 取扱い上の注意	53
5. 患者向け資材	53
6. 同一成分・同効薬	53
7. 国際誕生年月日	53
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	53

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	54
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	54
11. 再審査期間	54
12. 投薬期間制限に関する情報	54
13. 各種コード	54
14. 保険給付上の注意	54

XI. 文献

1. 引用文献	55
2. その他の参考文献	55

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	56
2. 海外における臨床支援情報	59
(1) 妊婦等に関する海外情報	59
(2) 小児等に関する海外情報	61

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	62
(1) 粉砕	62
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	62
2. その他の関連資料	62

◆略語集

略語	略語内容
Al-P	alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve : 濃度-時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen : 血液尿素窒素
CHO細胞	chinese hamster ovary細胞 : チャイニーズハムスター卵巣細胞株
CK (CPK)	creatine kinase : クレアチンキナーゼ (creatine phosphokinase : クレアチンホスホキナーゼ)
CYP	cytochrome P450 : チトクロームP450
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration : 50%阻害濃度
i.v.	Intravenous : 静脈内
LD ₅₀	median lethal dose : 50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
MAO	monoamine oxidases : モノアミン酸化酵素
PM	poor metabolizer : CYP2C19の遺伝子型の表現型の一つで、代謝能の低い一群
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
p.o.	per os : 経口投与
PTP包装	press through pack 包装 : 錠剤やカプセルなどを押し出すタイプの包装
RMP	risk management plan : リスク管理計画
5-HT	5-hydroxytryptamine : 5-ヒドロキシトリプタミン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

マクサルト（一般名:リザトリプタン安息香酸塩）は、片頭痛に対する迅速な効果発現を目指して、米国メルク社が開発した経口片頭痛薬である。

片頭痛は、中等度から重度の片頭痛が4－72時間持続し、悪心、嘔吐、光過敏、音過敏等の症状などを伴うため日常生活や社会生活に支障をきたすことが多い疾患である。また、国際頭痛学会の診断基準に基づく疫学的調査の結果から、本邦の片頭痛患者数は約840万人にも上ると推定されている。

多くの患者さんは激しい症状に悩まされるだけでなく、片頭痛発作急性期を中心に仕事や学業を休むといったことを余儀なくされている。このような状況は多大な社会的損失に繋がることから、この疾患で苦しむ多くの患者さんの片頭痛からの開放とあわせて、有用性の高い片頭痛薬の開発が強く望まれていた。

本剤は、米国でのメルク社による非臨床試験および臨床試験の成績を受け、1995年5月より本邦において臨床開発に着手し、2003年7月片頭痛治療薬として承認された。

マクサルトでは錠剤のほかに、片頭痛発作時に場所を選ばずに水なしで服用できる「マクサルトRPD錠10mg（口腔内崩壊錠）」を開発した。

2024年7月にオルガノン株式会社が杏林製薬株式会社（製造販売）及びエーザイ株式会社（販売）より製造販売承認を承継した。

※効能又は効果、用法及び用量の詳細は「V-1.効能又は効果、V-3.用法及び用量」の項参照

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) 5-HT_{1B/1D}受容体に対し選択性の高い受容体作動型片頭痛治療薬である。
（「VI-2.薬理作用」の項参照）
- (2) 速やかに頭痛を改善する。
（「V-5.臨床成績」の項参照）
- (3) 優れた頭痛消失率を示す。
（「V-5.臨床成績」の項参照）
- (4) 日常生活を妨げる随伴症状を改善する。
（「V-5.臨床成績」の項参照）
- (5) 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（W P W症候群における）、てんかん様発作、血管浮腫、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、呼吸困難、失神、薬剤の使用過多による頭痛が報告されている。
（「VIII-8.副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 片頭痛発作時に場所を選ばず、直ぐに服用できるRPD錠（口腔内崩壊錠）がある。
（「IV-1.剤形」の項参照）

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、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
最適使用推進ガイドライン	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
保険適用上の留意事項通知	無

(2024年6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

マクサルト®錠10mg

マクサルトRPD®錠10mg

(2) 洋名

Maxalt® Tablets 10mg

Maxalt RPD® Tablets 10mg

(3) 名称の由来

Max Altitudeに由来する。高い到達点への挑戦の意。飛行用語、登山用語で最高高度、最高到達点を示す。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

リザトリプタン安息香酸塩(JAN)

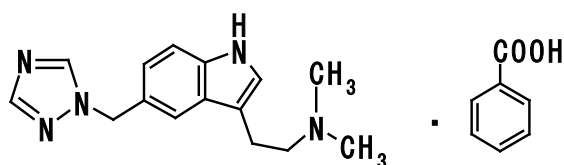
(2) 洋名(命名法)

Rizatriptan Benzoate(JAN)

(3) ステム(Stem)

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

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₅H₁₉N₅·C₇H₆O₂

分子量: 391.47

5. 化学名(命名法)又は本質

3-[2-(Dimethylamino) ethyl]-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)indole monobenzoate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: MK-462

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の粉末である。

(2) 溶解性

1. 各種溶媒における溶解度 (20 °C)

溶 媒	溶解度 (mg/mL)	日局による用語
水	53	やや溶けやすい
メタノール	68	やや溶けやすい
エタノール (95)	31	やや溶けにくい
アセトニトリル	1.3	溶けにくい
ジエチルエーテル	0.3	極めて溶けにくい

2. 各種pH溶媒に対する溶解度 (室温)

溶 媒	pH 4.5	pH 6.5	pH 7.5	水
溶解度 (mg/mL) *	38.9	37.0	35.7	34.0

* : リザトリプタン遊離塩基として

(3) 吸湿性

本品は室温／（相対湿度：20－98％）の条件で、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

酸／塩基滴定法により得られたリザトリプタン安息香酸塩の解離定数 (pKa) は、安息香酸 (4.3) 及びリザトリプタン (9.54) であった。

(6) 分配係数

水相	pH	分配係数
水	7.4	0.142±0.002
0.1 mol/L酢酸塩緩衝液	5.2	0.0145±0.0002
0.1 mol/Lリン酸塩緩衝液	7.0	0.1086±0.0004
0.1 mol/Lトリス緩衝液	8.7	4.21±0.02

有機溶媒相：1－オクタノール

(7) その他の主な示性値

1. 旋光度

リザトリプタン安息香酸塩は不斉炭素を持たず、光学不活性である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種保存条件下における安定性

試 験		保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結 果
長期保存試験		25℃/60%RH	二重ポリエチレン袋/ ファイバードラム*	36ヵ月	1.外観 2.類縁物質	規格内。
加速試験		40℃/75%RH		6ヵ月	3.水分 4.定量	
苛 酷 試 験	温度	80℃	栓付褐色容器	12週	1.外観 2.類縁物質 3.水分	脱メチル体が微量検出された(規格値以下)。 他は規格内。
	湿度	25℃/90%RH	開栓透明ガラス容器	4週	4.定量 5.溶液の色	規格内。
	光	白色蛍光灯 UV灯(254nm)	透明ガラス容器	180万 lx・hr	6.濁度 7.pH 8.赤外吸収 スペクトル 9.熱重量分析	N-オキシド体が微量検出された(規格値以下)。 他は規格内。

*：原薬を二重ポリエチレン袋に入れ、更に厚紙製密栓容器で保存

(2) 強制分解による生成物

主な分解物として脱メチル体、N-オキシド体、化合物Aが確認された。

[強制分解の条件]

固 体：加熱(175℃、10分間)・温度(80℃、12週間)・湿度(25℃/90%RH、4週間)・光線照射(180万lx・hr)

水溶液：酸性(0.1mol/L塩酸溶液)・塩基性(0.1mol/L水酸化ナトリウム溶液)の各溶液を暗所で2時間及び酸化(0.3%過酸化水素溶液)を暗所で48時間放置した。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

1. 確認試験法

赤外吸収スペクトルによる確認

本品及びリザトリプタン安息香酸塩標準品につき、赤外吸収スペクトル測定法のペースト法により試験を行い、両者のスペクトルを比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

2. 定量法

高速液体クロマトグラフィーにより定量する。

充てん剤：液体クロマトグラフ用フェニル化シリカゲル

移 動 相：A；水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液(840：160：1)

B；アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液(1000：1)

検 出：紫外吸光光度計(測定波長：280nm)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

マクサルト錠10mg：素錠

マクサルトRPD錠10mg：口腔内崩壊錠

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	剤形	外 形			性状
		表	裏	側面	
マクサルト錠10mg	素錠				長円形・ 微帯赤色
		長径(mm)・短径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 11.9 4.8 190.0 3.8			
マクサルトRPD錠10mg	口腔内崩壊錠				円形・ 白色
		直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 12.0～13.8 64.0 5.1			

マクサルトRPD錠10mgは、香料によりミントの風味を付けている。

(3) 識別コード

マクサルト錠10mg：MSD267

マクサルトRPD錠10mg：なし

(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

販売名	マクサルト錠10mg	マクサルトRPD錠10mg
有効成分	1錠中 リザトリブタン安息香酸塩 14.53mg (リザトリブタンとして 10mg)	
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム	ゼラチン、D-マンニトール、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、香料、グリシン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量

該当資料なし

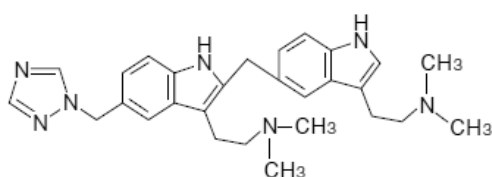
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

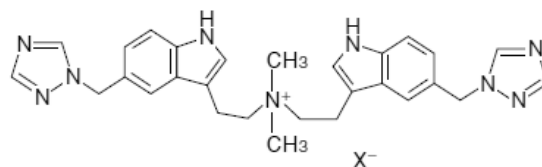
4. 力価

該当しない

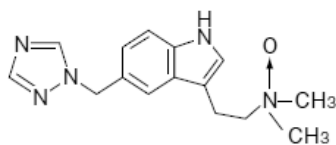
5. 混入する可能性のある夾雑物



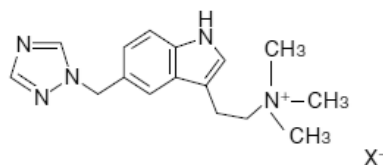
化合物A



4級アンモニウム塩二量体



N-オキシド体



4級塩体

6. 製剤の各種条件下における安定性

『マクサルト錠10mg』

試験		保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結 果
長期保存試験		25 °C/60%RH/暗所	PTP包装	36ヵ月	1.性状 2.溶出試験	規格内
加速試験		30 °C/60%RH/暗所	PTP包装	36ヵ月	3.定量法	規格内
		40 °C/75%RH/暗所	PTP包装	6ヵ月	4.純度試験 (類縁物質)	
苛酷試験	温度	60 °C/暗所	無包装	3ヵ月	1.性状 2.確認試験	水分の低下を認めた。 他は規格内。
	湿度	25 °C/85%RH/ 暗所	無包装	4週間	3.溶出試験	水分のわずかな増加及び錠剤硬度 の低下を認めた。他は規格内。
			PTP包装		4.定量法 5.純度試験 (類縁物質)	規格内
	光	D65蛍光ランプ (2,500 lx)	無包装	162万lx・hr (27日間)	6.水分* 7.錠剤硬度	水分のわずかな増加及び錠剤硬度 のわずかな低下を認めた。 他は規格内。

*：水分については、規格を設定していない

IV. 製剤に関する項目

『マクサルトRPD錠10mg』

試験		保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結 果
長期保存試験		25℃/60%RH/ 暗所	アルミ袋包装*1	36ヵ月	1.性状 2.純度試験 (類縁物質)	4級塩体のわずかな増加(規格値以下)を認めた。他は規格内。
加速試験		30℃/60%RH/ 暗所	アルミ袋包装*1	36ヵ月	3.溶出試験	N酸化体、4級塩体のわずかな増加(規格値以下)を認めた。他は規格内。
		40℃/75%RH/ 暗所	アルミ袋包装*1	6ヵ月	4.直径 5.定量法	
苛 酷 試 験	温度	50℃/暗所	アルミ袋包装*1	4週間	1.性状 (直径を含む) 2.確認試験 3.純度試験 (類縁物質) 4.溶出試験 5.定量法 6.水分	わずかに黄変し、N酸化体、4級塩体等のわずかな増加(規格値以下)を認めた。他は規格内。
	湿度	25℃/85%RH/ 暗所	無包装	30分*3		吸湿による製剤形状の変形を認めた(規格外)。
			ブ リ ス タ ー パ ッ ク*2	4週間		吸 湿 に よ る 水 分 の 増 加 (3.9%→6.5%)を認めた(規格外)。他は規格内。
			アルミ袋包装*1			規格内。
	光	D65蛍光ランプ (2,000lx・hr)	無包装	120万lx・ hr (25日間)		外観が黄変し、水分のわずかな増加(3.9%→5.9%)を認めた(規格外)。4級塩体は定量限界以下であったが、N酸化体がわずかに増加(規格値以下)し、その他の分解物は0.41%と増加した。他は規格内。
			ブ リ ス タ ー パ ッ ク*2			4級塩体は定量限界以下であったが、N酸化体がわずかに増加(規格値以下)し、その他の分解物は0.15%と増加した(規格外)。他は規格内。

*1：ブリスターパックの1製剤入り

*2：ブリスターパック（片面PVC/PVDCからなる透明フィルム及び片面アルミ箔）

*3：試験項目は性状のみ

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

『マクサルト錠10mg』

方法:日局溶出試験法のパドル法により試験を行う。

[条件] 回転数、50rpm

試験液、水

結果:15分間の溶出率は、平均94%であった。

『マクサルトRPD錠10mg』

方法:日局溶出試験法のパドル法により試験を行う。

[条件] 回転数、50rpm

試験液、水

結果:5分間の溶出率は、ほぼ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

該当しない

(2) 包装

『マクサルト錠10mg』

6錠[6錠 (PTP) ×1]・18錠[6錠 (PTP) ×3]

『マクサルトRPD錠10mg』

6錠[3錠 (ポリプロピレンケース) ×2]・18錠[3錠 (ポリプロピレンケース) ×6]

マクサルトRPD錠10mgは、ブリスターパックに入った1錠が「お薬の取り出し方」と「飲み方」が記載された袋に個包装され、3袋または6袋が1つのポリプロピレンケースに梱包されている。

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

『マクサルト錠10mg』

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

『マクサルトRPD錠10mg』

ブリスターパック：ポリ塩化ビニル、アルミニウム、紙

袋：ポリエチレン、アルミニウム、紙

ケース：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

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¹⁾により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と診断が確定された場合にのみ使用すること。特に次のような患者は、クモ膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるため、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。
- ・今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
 - ・片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常みられる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者
- 5.2 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと。

(解説)

- 5.1 本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

本剤の臨床試験は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準により「前兆を伴わない片頭痛」あるいは「前兆を伴う片頭痛」と診断された患者を対象に実施された。国際頭痛分類の改訂（第2版（ICHD-II））に合わせて「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と読みかえた（以下同様）。これら以外の頭痛に対する本剤の有用性は確立していない。

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ため注意が必要である。

- 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、初発時の受診は希で、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(前兆のある片頭痛では2回)に診断をするべきとされている。

- 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

以下の症状が認められた時は、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。

危険な頭痛を疑わせる症状

- ①今までに経験したことのない突然に始まった激しい頭痛
- ②吐気、嘔吐を伴った頭痛
- ③朝起きた時に生じる強い頭痛
- ④進行性に悪化する頭痛
- ⑤咳、怒責時、前屈時等で悪化する頭痛
- ⑥眼底のうっ血乳頭を伴う頭痛
- ⑦髄膜刺激症状(頸部硬直、Kernig徴候等)を認める頭痛

[佐々木富男、他、臨床と研究、79(10),82(2001)]

- 5.2 本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

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は、脳血管障害等の中枢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。これらの特殊型片頭痛の発現には虚血が関与していると考えられており、これらの病型に対しては

V. 治療に関する項目

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。

本剤の臨床試験では、これら特殊型片頭痛の既往のある患者に対しては、対象患者から除外したため、本剤の使用経験がなく、有用性は確立していない。したがって、特殊型片頭痛患者には投与しないこととした。

国際頭痛分類 第2版(ICHD-II)による分類

1)家族性片麻痺性片頭痛 (familial hemiplegic migraine)

前兆のある片頭痛。運動麻痺（脱力）を含む前兆のある片頭痛で、第1度近親者または第2度近親者の少なくとも1人が運動麻痺（脱力）を含む片頭痛前兆を有する。

(診断基準)

A.BおよびCを満たす頭痛発作が2回以上ある

B.前兆は、完全可逆性の運動麻痺（脱力）と、少なくとも以下の1項目からなる

- 1.陽性徴候（きらきらした光・点・線など）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.失語性言語障害で完全可逆性

C.少なくとも以下の2項目を満たす

- 1.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
- 2.それぞれの前兆の持続時間は5分以上24時間未満
- 3.1.1「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開始後60分以内に生じる

D.少なくとも一人の第1度もしくは第2度近親者にA～Eを満たす頭痛発作がある

E.その他の疾患によらない

2)孤発性片麻痺性片頭痛 (sporadic hemiplegic migraine)

前兆のある片頭痛。運動麻痺（脱力）を含む前兆のある片頭痛で、第1度近親者または第2度近親者に運動麻痺（脱力）を含む片頭痛の前兆を有するものがいない。

(診断基準)

A.BおよびCを満たす頭痛発作が2回以上ある

B.前兆は、完全可逆性の運動麻痺（脱力）と、少なくとも以下の1項目からなる

- 1.陽性徴候（きらきらした光・点・線など）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.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
- 2.それぞれの前兆の持続時間は5分以上24時間未満
- 3.1.1「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開始後60分以内に生じる

D.第1度もしくは第2度近親者にA～Eを満たす頭痛発作がない

E.その他の疾患によらない

V. 治療に関する項目

3)脳底型片頭痛 (basilar migraine)

前兆のある片頭痛。片頭痛の前兆の責任病巣が、脳幹または両側大脳半球（あるいはその両方）と考えられるもの。運動麻痺（脱力）が前兆である場合は含まない。

（診断基準）

A. B～Dを満たす頭痛発作が2回以上ある

B. 少なくとも以下の2つの完全可逆性の前兆があるが、運動麻痺（脱力）はともなわない

1. 構音障害
2. 回転性めまい
3. 耳鳴
4. 難聴
5. 複視
6. 両眼の耳側および鼻側の両側にわたる視覚症状
7. 運動失調
8. 意識レベル低下
9. 両側性の感覚障害

C. 少なくとも以下の2項目を満たす

1. 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
2. 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

4)眼筋麻痺性片頭痛 (ophthalmoplegic migraine)

1本以上の眼球脳神経（一般的には第3神経）の不全麻痺を伴う片頭痛の特徴を有した再発性頭痛発作であり、MRI上の罹患神経の変化以外にはいかなる頭蓋内病変も認められない。

（診断基準）

A. Bを満たす発作が2回以上ある

B. 片頭痛様頭痛は第3、第4または第6脳神経のうち1本以上の不全麻痺を伴うか、または片頭痛様頭痛発現後4日以内に不全麻痺を生じる

C. 適切な検査により傍トルコ鞍、眼窩裂および後頭蓋窩の病変を否定できる

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、成人にはリザトリプタンとして1回10mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。

なお、効果が不十分な場合には、追加投与することができるが、前回の投与から2時間以上あけること。ただし、1日の総投与量を20mg以内とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 初回投与量：10mg

国内及び外国の臨床試験成績を総合的に検討した結果、有効性はプラセボ群と比較して10mg投与が優れており、安全性も特に問題がなかったことから初回投与量を10mgと設定した。

V. 治療に関する項目

2) 効果が不十分な場合の追加投与

片頭痛では、治療薬投与後に頭痛の改善が一旦認められても、その後頭痛が再発することがある。外国の臨床試験で、片頭痛による頭痛の程度が中等度以上に達し、自然緩解しないと考えられた場合、本剤10mg（1錠）を投与した。更に、治療薬投与2時間後に片頭痛の程度が「軽度」以下に改善した後、治療薬投与24時間以内に中等度以上の片頭痛による頭痛発作が再び発現した場合は、投与間隔を2時間以上あけ、本剤10mgを追加投与した。

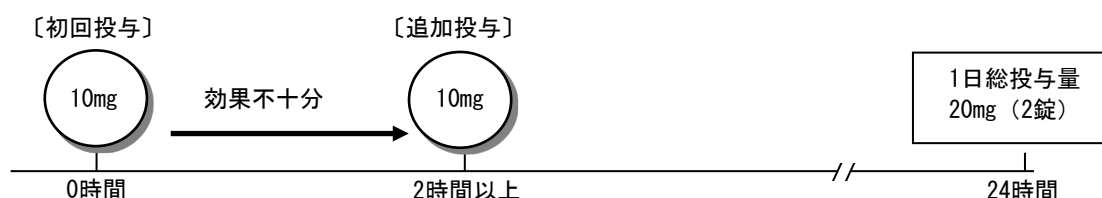
本剤10mg投与2時間後の頭痛改善率は70.8%（322例/455例）で、プラセボ投与時の改善率35.1%（106例/302例）より有意に改善した（ $p<0.001$ ）。

また、2回目の発作に対する本剤の改善率は81.5%（53例/65例）で、プラセボの改善率44.4%（33例/75例）より有意に高い結果であった（ $p<0.001$ ）。

投与回数の増加に伴って副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。

国内及び外国の臨床試験では1発作に対して24時間以内に30mg（3錠）まで投与し安全性の検討を実施したが、本剤の有効性と安全性を考慮し、1日の総投与量を20mg（2錠）と設定した。

3) 次回発作での投与方法



4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は片頭痛の頭痛発現時に限り使用し、予防的に投与しないこと。

7.2 本剤投与により全く効果が認められない場合は、その発作に対して追加投与をしないこと。このような場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認すること。

（解説）

7.1本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

本剤は片頭痛発作時の髄膜血管の拡張抑制、神経伝達物質の放出抑制及び頭蓋伝導系の阻害作用により改善効果を示すと考えられている。また、 $t_{1/2}$ は1.6～1.7時間であることより、予防的に投与しても治療効果は期待できず、むしろ副作用発現の可能性が高くなると考えられるため予防的に投与しないように記載した。

7.2本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

本剤投与により全く効果が認められない場合は、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である可能性が考えられるので、その発作に対して追加投与しないこと。このような場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認するよう記載した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

健康成人16例に対してリザトリプタン（カプセル剤）2.5mg、5mg、7.5mg及び10mgを単回投与した結果、5mg投与の2例及び5mg食後投与の1例に軽度の眠気が、また10mg投与の1例に軽度のALT（GPT）上昇が認められたが、いずれも無処置で回復した。その他に臨床上問題となる異常は認められなかった。

2) 単回及び反復投与試験

健康成人24例に対してリザトリプタン10mg錠を1日目に1回、3及び4日目に2時間間隔で1日3回更に5日目に1回空腹時経口投与した結果、重篤な有害事象や臨床検査値の異常変動は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

前期第Ⅱ相オープン試験

成人片頭痛患者（中等度以上の痛みを有する）20例を対象に、リザトリプタン5mg錠又は10mg錠を1回経口投与した結果、服薬2時間後の頭痛改善率、随伴症状改善率及び日常生活の支障度改善率はそれぞれ5mg群では40%（2/5）、80%（4/5）、60%（3/5）、10mg群では100%（8/8）、100%（7/7）、75%（6/8）であった。また、片頭痛の全体的な症状の改善率等について、患者が「よく効いた」及び「効いた」と評価した好印象度は5mg群で60%（3/5）、10mg群で100%（8/8）であった。10mg群において副作用が1例（傾眠、口内乾燥、鼻乾燥）発現したが、いずれも無処置で回復した。

以上の結果より、成人片頭痛患者（中等度以上の痛みを有する）に対するリザトリプタンの有用性が認められた。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1-1) 無作為化並行用量反応試験

後期第Ⅱ相二重盲検比較試験

片頭痛患者115例を対象に、リザトリプタン2.5mg錠、5mg錠及び10mg錠を1回経口投与による二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目とした服薬2時間後の頭痛改善率（69.2～75.8%）は用量との相関関係は認められなかったが、副次評価項目及び追加評価項目とした頭痛消失時間（片側 $p=0.0135$ 、Jonckheere検定）、再発時の頭痛の程度（片側 $p=0.0208$ 、Jonckheere検定）、患者の印象（片側 $p=0.0044$ 、Jonckheere検定）、追加頓用薬服用率（片側 $p=0.0112$ 、Cochran-Armitage検定）、服薬4時間後の頭痛改善率（片側 $p=0.0448$ 、Cochran-Armitage検定）及び頭痛消失率（片側 $p=0.0397$ 、Cochran-Armitage検定）において用量と相関関係が認められ、2.5mg群より5mg群及び10mg群が優れていた。更に服薬4時間後の頭痛改善率及び頭痛消失率において、10mg群が5mg群より数値的に優っていた。また、概括安全性が「安全性に問題なし」と判定された症例の割合（安全率）は、2.5mg群が79.5%、5mg群が75.7%、10mg群が75.8%であり、安全性においては用量と相関関係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、成人にはリザトリプタンとして1回10mgを片頭痛

V. 治療に関する項目

の頭痛発現時に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、追加投与することができるが、前回の投与から2時間以上あけること。ただし、1日の総投与量を20mg以内とする。」である。

1-2) 比較試験

国内第Ⅲ相比較試験

片頭痛患者140例を対象に、リザトリプタン10mg錠又はプラセボを1回経口投与による二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目である服薬2時間後の頭痛改善率は、リザトリプタン10mg群が59.4% (41/69)、プラセボ群が34.3% (24/70) とリザトリプタン群が有意に優れていた (片側 $p=0.025$ 、Fisherの直接確率法)。また、概括安全度が「安全性に問題なし」と判定された症例の割合 (安全率) はプラセボ群が84.5%、リザトリプタン10mg群が68.1%であり、群間に有意差が認められた (片側 $p<0.025$ 、Fisherの直接確率法)。リザトリプタン10mg群の副作用の程度は軽度もしくは中等度であり、重篤な副作用の発現は認められず、リザトリプタンの有用性が確認された。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはリザトリプタンとして1回10mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、追加投与することができるが、前回の投与から2時間以上あけること。ただし、1日の総投与量を20mg以内とする。」である。

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相長期投与試験

片頭痛患者42例を対象に、リザトリプタン10mg RPD錠 (口腔内崩壊錠) を水なしで服用させ、長期投与 (最長21週) の有効性及び安全性を検討した。その結果、最高18回の片頭痛発作においてリザトリプタンが投与されたが、10回以上投与された症例は少なかった。1回目の発作における頭痛改善率 (投与2時間後) は73.8% (31/42) であった。9回目までの発作における頭痛改善率は69%以上であり、発作回数に関係なく有効であることが示唆された。また、リザトリプタンの効果が不良のため投与を中止した例はなく、さらに、発作回数の増加に伴って再発率が高くなる傾向も認められなかった。発現頻度の高い副作用として傾眠、浮動性めまい、倦怠感が認められたが、リザトリプタンの長期間投与により、副作用の種類、程度及び発現頻度が変化する傾向は認められなかった。なお、有害事象による中止例は1例 (傾眠及び倦怠感) であった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

使用成績調査は2003年12月から2006年11月まで実施し、総症例数1,761例 (306施設) を収集した。安全性集計対象症例1,681例において、71例89件の副作用が認められ、副作用発現率は4.22%であった。副作用発現率は高い順に、傾眠が0.95% (16件)、悪心が0.65% (11件)、めまいが0.59% (10件)、嘔吐、倦怠感が各々0.30% (5件) であった。有効性集計対象症例1,627例における片頭痛に対する有効率は91.58% (1,490/1,627例) であった。

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

V. 治療に関する項目

(7) その他

1) 国内第Ⅲ相オープン試験

日本人片頭痛患者41例を対象に、片頭痛発作発現時にリザトリプタン10mg口腔内崩壊錠1錠を単回経口投与する試験を実施した。本剤投与2時間後の頭痛改善率は80.0% (32/40例) であった。本剤投与による自覚症状及び他覚所見に関する副作用の発現頻度は22.0% (9/41例)、臨床検査値に関する副作用の発現頻度は4.9% (2/41例) であった。主な副作用は傾眠17.1% (7/41例) であった。

2) 国内での臨床試験成績の概要

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験において、リザトリプタン10mgが投与された片頭痛患者193例の臨床成績（服薬2時間後の頭痛改善率）の概要は以下のとおりである。

片頭痛患者を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験により、リザトリプタン10mgの有用性が認められている。また最長21週の長期投与試験より、本剤の服薬回数の増加に伴う効果の減弱は認められていない。

			服薬2時間後の頭痛改善率 ^{注1)}	
			プラセボ	リザトリプタン
国内	前期第Ⅱ相オープン試験			100.0% (8/8)
	後期第Ⅱ相二重盲検比較試験			75.8% (25/33)
	第Ⅲ相二重盲検比較試験		34.3% (24/70)	59.4% ^{注3)} (41/69)
	第Ⅲ相オープン試験			80.0% (32/40)
	長期投与試験 ^{注2)}	第1発作		73.8% (31/42)
		第2発作		77.8% (28/36)
		第3発作		69.0% (20/29)
		第4発作		70.8% (17/24)
		第5発作		90.9% (20/22)
海外	再発発作試験		35.1% (106/302)	70.8% ^{注4)} (322/455)
	繰り返し発作試験		36.6% (30/82)	76.9% ^{注4)} (246/320)
	比較試験		40.3% (64/159)	67.0% ^{注4)} (258/385)

注1)：頭痛の程度が「重度」又は「中等度」から「軽度」又は「なし」に改善した割合

注2)：総症例42例

注3)：片側 $p<0.025$ (プラセボとの比較)

注4)： $p<0.05$ (プラセボとの比較)

V. 治療に関する項目

2) 外国での臨床試験成績

2-1) 再発発作試験¹⁾

海外第Ⅲ相試験（再発発作試験）

中等度又は重度の片頭痛発作患者を対象に、リザトリプタン5mg錠、10mg錠及びプラセボを1回経口投与する二重盲検比較試験を実施した。頭痛改善後に再発した場合は、24時間以内の2回までの再発に対し服薬させた（24時間以内で最大3回服薬）。主要評価項目である服薬2時間後の頭痛改善率は、リザトリプタン5mg群が62.4%（285/457）、10mg群が70.8%（322/455）、プラセボ群が35.1%（106/302）と、リザトリプタン群がプラセボ群より有意に高かった（ $p<0.001$ 、ロジスティックス回帰モデル）。リザトリプタン服薬後に発現した副作用は、浮動性めまい、傾眠、無力症及び嘔気であり、24時間以内にリザトリプタンを最高3回服薬した場合でも副作用発現率は上昇しなかった。リザトリプタン5mg及び10mgは片頭痛及び片頭痛の再発治療に有用性が確認された。

注）本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはリザトリプタンとして1回10mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、追加投与することができるが、前回の投与から2時間以上あけること。ただし、1日の総投与量を20mg以内とする。」である。

2-2) 繰り返し発作試験²⁾

海外第Ⅲ相試験（繰り返し発作試験）

中等度又は重度の片頭痛発作患者を対象に、リザトリプタン10mg錠及びプラセボを経口投与する二重盲検比較試験を実施した。頭痛改善後に再発した場合は、24時間以内の2回までの再発に対し服薬させた（1回の発作に対して、24時間以内で最大3回服薬）。4回の発作に対して服薬させた。主要評価項目である第1発作における服薬2時間後の頭痛改善率は、リザトリプタン10mg群が76.9%（246/320）、プラセボ群が36.6%（30/82）とリザトリプタン群が有意に優れていた（ $p<0.05$ 、ロジスティックス回帰モデル）。

リザトリプタン群で発現頻度の高い副作用は浮動性めまい、傾眠、嘔気、無力症及び錯感覚であった。

連続する4回の発作に対するリザトリプタンの有用性が確認された。

2-3) 比較試験³⁾

海外第Ⅲ相試験

中等度又は重度の片頭痛発作患者を対象に、リザトリプタン5mg錠、10mg錠及びプラセボを1回経口投与による二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目である服薬2時間後の頭痛改善率は、リザトリプタン5mg群が60.4%（99/164）、リザトリプタン10mg群が67.0%（258/385）、プラセボ群が40.3%（64/159）であり、リザトリプタン群がプラセボ群より有意に優れていた（ $p<0.05$ 、ロジスティックス回帰モデル）。

副作用発現率は5mg群が27.4%（45/164）、10mg群が32.6%（126/387）、プラセボ群が20.0%（32/160）であった。

以上の結果からリザトリプタンの有用性が確認された。

注）本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはリザトリプタンとして1回10mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、追加投与することができるが、前回の投与から2時間以上あけること。ただし、1日の総投与量を20mg以内とする。」である。

V. 治療に関する項目

3) 評価方法

本剤の臨床試験については、国際頭痛学会の片頭痛診断基準に基づき実施した。

[参考]

国際頭痛学会による片頭痛の分類^{注)} (臨床試験実施時)

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

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

国際頭痛学会による片頭痛診断基準^{注)} (臨床試験実施時)

<u>前兆を伴わない片頭痛</u> 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。
<u>前兆を伴う片頭痛</u> 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。

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

トリプタン系 (5-HT_{1B/1D}受容体作動薬)

一般名：スマトリプタンコハク酸塩、ゾルミトリプタン、エレトリプタン臭化水素酸塩、ナラトリプタン塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：頭蓋血管

作用機序：リザトリプタンは、頭蓋血管に存在する5-HT_{1B}受容体に作用し、片頭痛発作時に拡張すると考えられている脳外の頭蓋内動脈を選択的に収縮させる。また、三叉神経に存在する末梢及び中枢抑制性5-HT_{1D}受容体に作用し、各種ペプチド（サブスタンスP、カルシトニン遺伝子関連ペプチド等）の放出を妨げ、血管拡張、硬膜の炎症、中枢性疼痛の伝達を抑制すると思われる。リザトリプタンは、これらの作用により片頭痛を改善すると考えられている^{4) ~9)}。

1) 各種受容体等への結合特性

1-1) 5-HT_{1B/1D}受容体に対する選択的結合

リザトリプタンは、受容体結合試験において、5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対し高い親和性を示したが、その他の5-HT受容体サブタイプやその他の受容体（ α 及び β -アドレナリン受容体、ドーパミン受容体、ヒスタミン受容体、ムスカリン受容体、ベンゾジアゼピン受容体等）に対しては、非常に弱い親和性しか示さなかった (*in vitro*)。

1-2) ヒトクローン5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対する作用

リザトリプタンは、ヒトクローン5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体へのGTP γ S結合試験において、5-HTとほぼ変わらない作動薬としての活性を示した (*in vitro*)。

1-3) その他の受容体等に対する結合試験

i) ヒスタミン受容体、5-HT取り込み部位及びムスカリン受容体結合試験

リザトリプタンは、ヒト脳のヒスタミンH₁受容体、ラット脳5-HT取り込み部位及びラット脳ムスカリン受容体に対して、親和性がないか或いは極めて弱かった。従って、これらの受容体に結合する可能性はほとんどないと考えられた。

ii) アドレナリン受容体結合試験

ヒトクローンのアドレナリン α 及び β 受容体に対する親和性を、リザトリプタン1又は10 μ mol/Lによるそれぞれの放射性リガンドの結合阻害率で評価した。リザトリプタンのアドレナリン受容体に対する親和性は非常に低く、IC₅₀は >700 nmol/Lであった。従ってこれらの受容体に比較して本薬の5-HT_{1B/1D}受容体に対する選択性が示された。

iii) 各種受容体等への結合試験

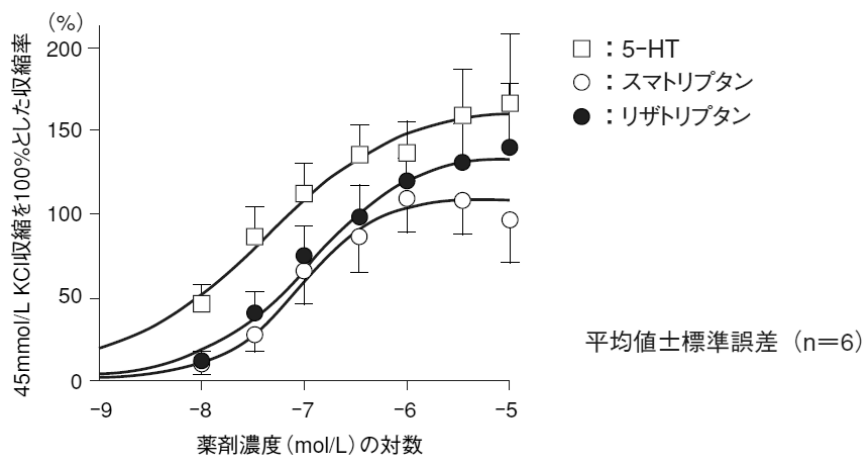
リザトリプタンの親和性を35種の各種受容体等（アデノシン受容体、アドレナリン受容体、アミノ酸受容体、生体内アミン受容体、イオンチャネル、アセチルコリン受容体、オピオイド受容体、プロスタノイド受容体、アデニレートシクラーゼ、蛋白リン酸化酵素C）で検討した。試験に用いた薬剤濃度（10⁻⁹、10⁻⁷もしくは10⁻⁵ mol/L）における放射性リガンド結合が50%以上阻害されれば活性を有すると定義した。その結果、最高濃度の10⁻⁵ mol/LでムスカリンM₁受容体に対して50%を超える結合阻害を、またヒスタミンH₁受容体及びムスカリンM₂受容体に対して50%に近い阻害を示しただけであった。これらの結果から、リザトリプタンの5-HT_{1B/1D}受容体に対する選択性が確認された。

VI. 薬効薬理に関する項目

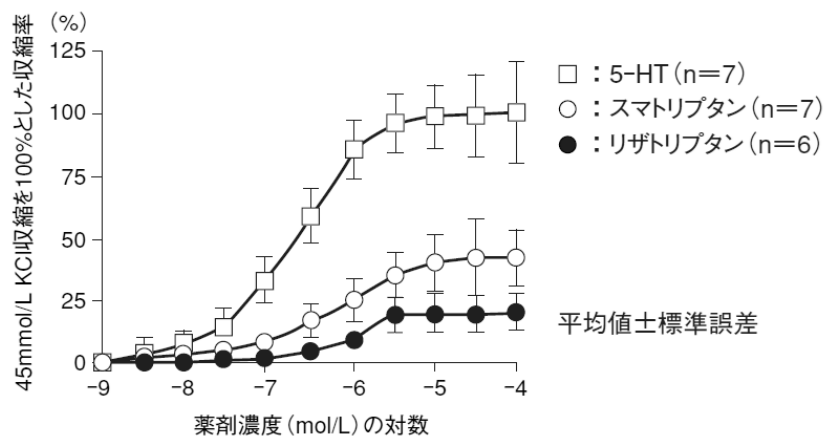
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト摘出血管に対する作用

リザトリプタンは、ヒトの摘出中脳硬膜動脈を濃度依存的 ($10^{-8} \sim 10^{-5}$ M) に強く収縮させた。一方、ヒト摘出冠動脈に対しては、非常に弱い収縮活性しか示さなかった (*in vitro*)^{4) ~7)}。



リザトリプタン、スマトリプタン及び5-HTの摘出ヒト中脳硬膜動脈収縮の濃度反応曲線



リザトリプタン、スマトリプタン及び5-HTの摘出ヒト冠動脈における濃度反応曲線

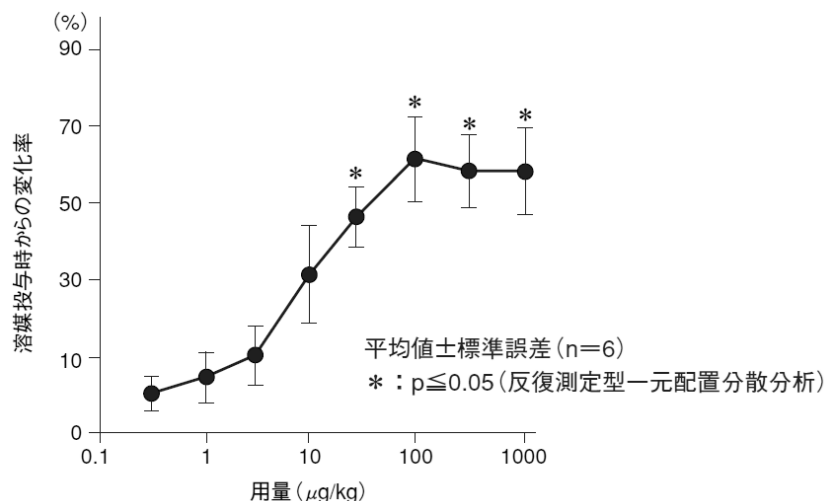
VI. 薬効薬理に関する項目

2) 麻酔動物の血管床に対する作用

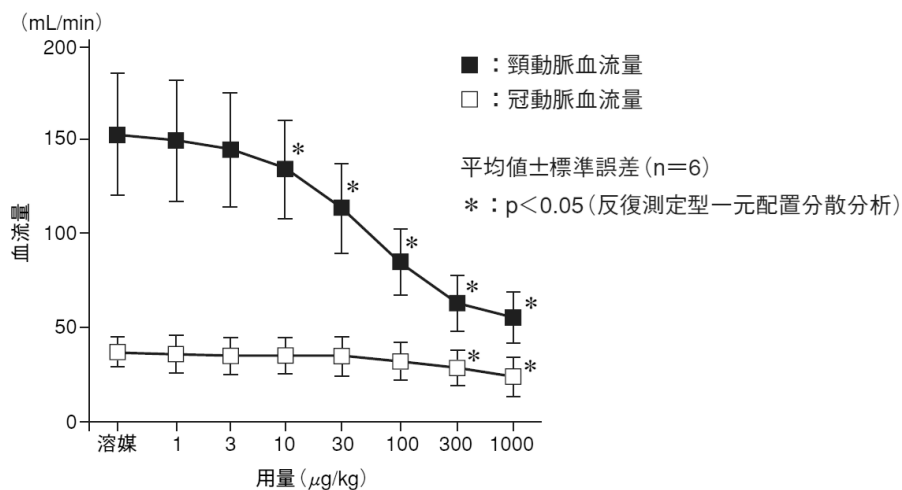
麻酔したフェレットに静脈内投与 ($0.3 \sim 1000 \mu\text{g/kg}$) すると、血圧には影響を与えずに、用量依存的な頸動脈血管抵抗の上昇が認められた。

また、麻酔したイヌに静脈内投与した場合も、頸動脈血流量の低下作用が認められたが、冠動脈血流には高用量 $300 \mu\text{g/kg}$ 以上でしか抑制作用はみられなかった。

麻酔したイヌに十二指腸内投与 ($30 \sim 1000 \mu\text{g/kg}$) した場合も、同様の頸動脈血流減少作用がみられた。



フェレットの頸動脈血管抵抗に対するリザトリプタンの作用

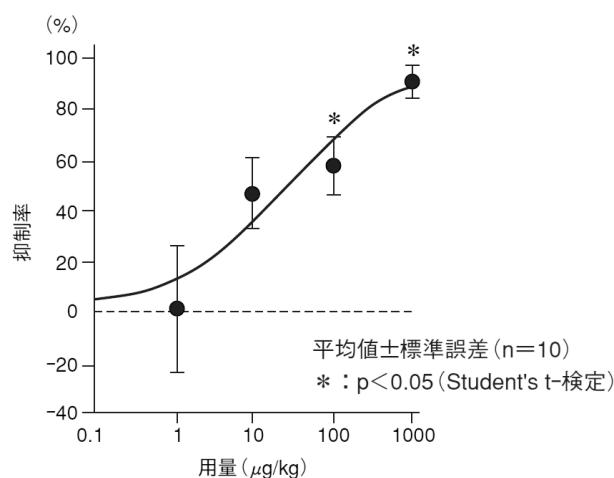


麻酔イヌにおけるリザトリプタンの頸動脈及び冠動脈回旋枝血流量への影響

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 硬膜血管からの神経性血漿蛋白漏出に対する作用

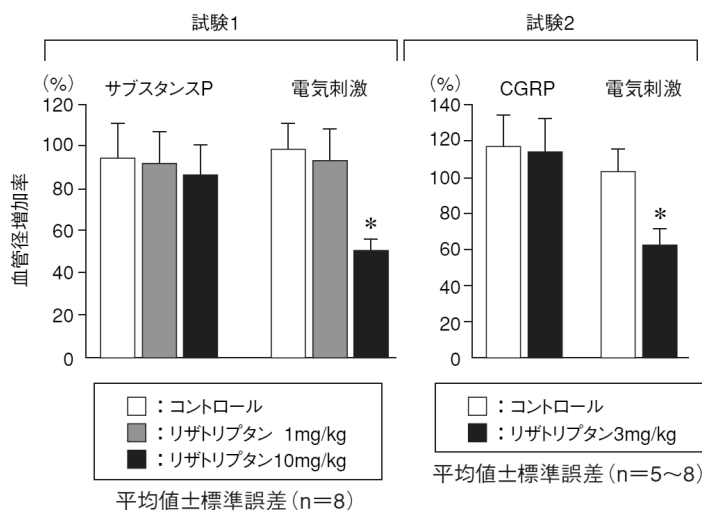
麻酔したラットに静脈内投与（1～1000 μ g/kg）すると、三叉神経節電気刺激による硬膜血管からの血漿蛋白漏出を用量依存的に抑制した⁸⁾。



麻酔ラットにおける三叉神経節電気刺激による神経性の血漿漏出に対する リザトリプタンの用量依存的な作用

4) 神経刺激による硬膜血管拡張に対する作用

麻酔したラットに静脈内投与（1～10mg/kg）すると、血管周囲神経電気刺激による硬膜血管拡張を、3mg/kg以上で抑制した⁸⁾。



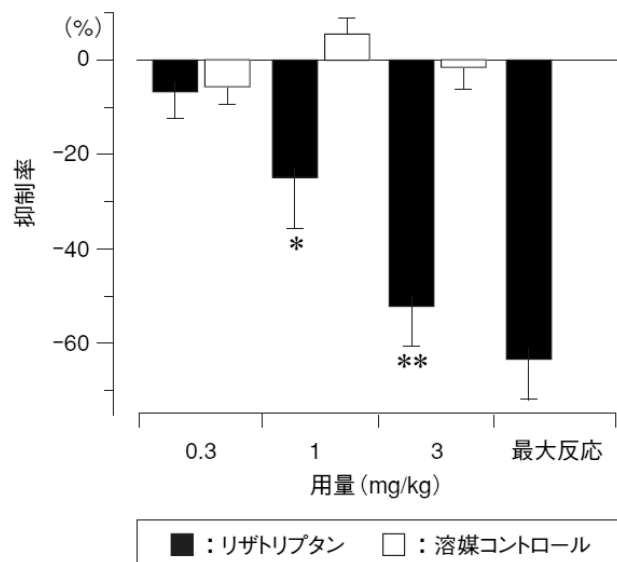
* : p<0.05 (Paired t-検定)

リザトリプタンの脳硬膜血管拡張に対する作用

VI. 薬効薬理に関する項目

5) 硬膜血管（周囲神経）電気刺激による三叉神経核尾部の反応に対する作用

麻酔したラットに静脈内投与（0.3～3mg/kg）すると、硬膜血管（周囲神経）電気刺激による三叉神経核尾部の活動電位発生頻度を、1mg/kg以上で用量依存的に抑制した⁹⁾。



平均値±標準誤差 (n=5-6)

* : p<0.05, * * : p<0.01 (反復測定型二元配置分散分析)

三叉神経核尾部の活動電位頻度に対する作用

ラットにおけるリザトリプタン3mg/kg静脈内投与後の血漿及び脳内濃度

投与後時間	血漿中濃度(ng/mL)	脳内濃度(ng/g)
5分	916	70
15分	468	50
30分	313	54
1時間	167	26
2時間	65	<20
4時間	20	<20

3例の平均値を示した。検出限界は20ng/gであった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

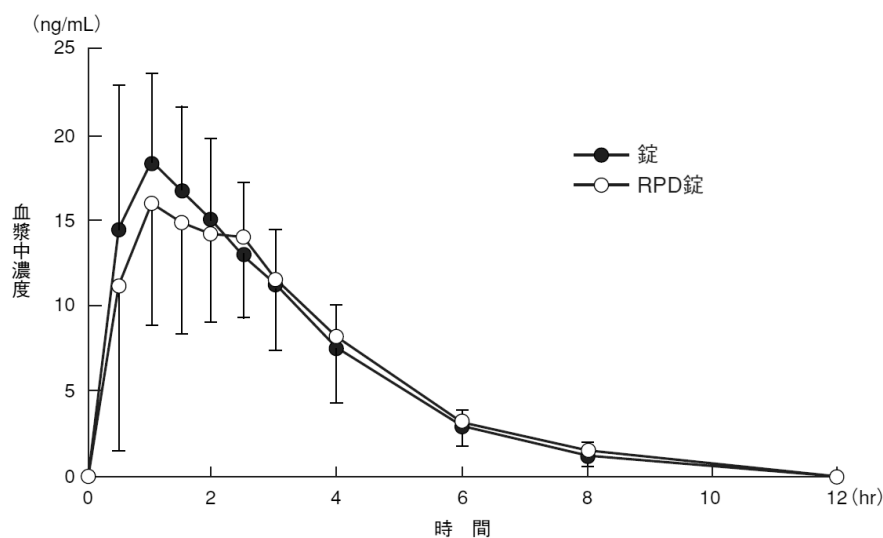
1) 単回投与

健康成人男性にリザトリブタン10mg錠又は10mg RPD錠を空腹時に単回経口投与したとき、未変化体はそれぞれ投与後1.0及び1.3時間に最高血漿中濃度（ C_{max} ）に到達し、1.6及び1.7時間の半減期で消失した。活性代謝物である N -脱メチル体の $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ は、リザトリブタンの14%及び11%であった。

単回経口投与後の薬物動態パラメータ

剤形	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng·hr/mL)
錠	1.0±0.6	1.6±0.3	20.3±5.3	69.3±18.2
RPD錠	1.3±0.7	1.7±0.3	19.3±6.7	68.0±22.0

(平均±標準偏差、n=16)



(平均±標準偏差、n=16)

健康成人におけるリザトリブタン10mg単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与

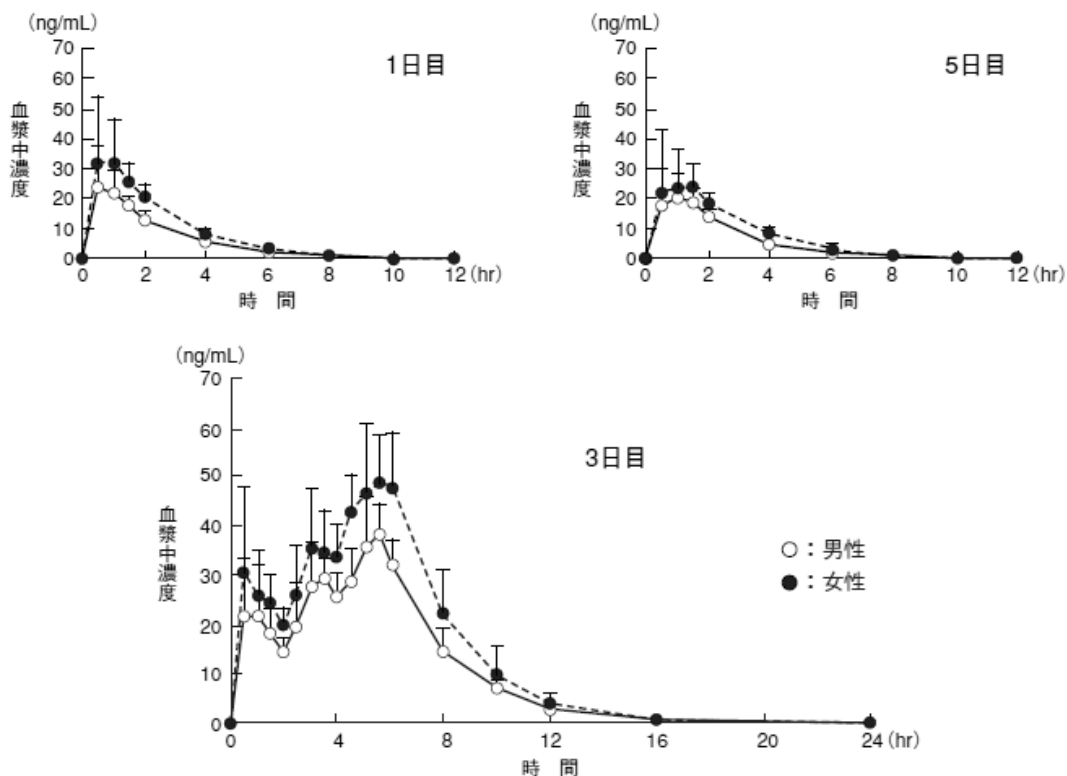
健康成人男女にリザトリプタン10mg錠を1日目に1回、3及び4日目に2時間間隔で1日3回及び5日目に1回空腹時に経口投与したとき、 $AUC_{0 \rightarrow 24hr}$ の幾何平均比（5日目/1日目）は未変化体で0.99であり、*N*-脱メチル体では1.11であった。

反復経口投与後の未変化体の薬物動態パラメータ

投与日	1日投与量 (mg)	T_{max}^* (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0 \rightarrow 24hr}$ (ng·hr/mL)
1日目	10	0.8±0.4	1.9±0.4	33.0±13.5	81.6±25.3
3日目	30	1.4±0.5	2.1±0.3	49.1±11.7	279.5±62.8
5日目	10	1.1±0.5	1.9±0.4	28.0±12.5	79.5±20.1

(平均±標準偏差、n=22 (男性n=11、女性n=11))

* : 3日目の T_{max} は3回目投与後の経過時間



(投与量:10 mg/回、 n=22(男女各11例)、 平均±標準偏差)

健康成人にリザトリプタン錠10mgを1日目に1回、3及び4日目に2時間間隔で1日3回更に5日目に1回経口投与した時の血漿中未変化体濃度推移

(3) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

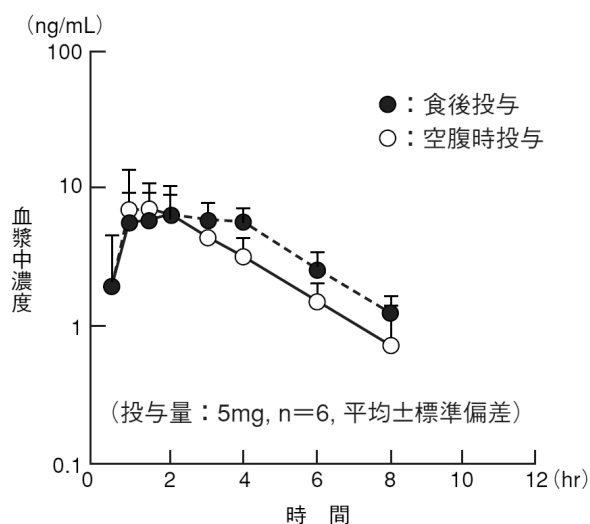
健康成人男性にリザトリプタンカプセル剤5mgを空腹時及び食後に単回経口投与した結果、未変化体の T_{max} は空腹時で 1.4 ± 0.4 時間、食後で 2.7 ± 1.0 時間で有意差は認められなかったが、*N*-脱メチル体の T_{max} は有意差が認められた。食後投与時の未変化体及び*N*-脱メチル体の $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 、 C_{max} 及び $t_{1/2}$ は空腹時と比べ、いずれも有意差は認められなかった。*N*-脱メチル体の血漿中濃度は未変化体の約1/6であった。

健康成人におけるリザトリプタン空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	食事条件	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}^b$ (hr)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng·hr/mL)
未変化体	空腹	7.6 ± 1.8	1.4 ± 0.4	2.6 ± 1.3	32.4 ± 11.7
	食後	8.9 ± 6.1	2.7 ± 1.0	2.1 ± 0.8	37.1 ± 11.9
<i>N</i> -脱メチル体	空腹	1.4 ± 0.3	1.6 ± 0.4	1.8 ± 0.4	4.9 ± 1.4
	食後	1.4 ± 0.5	$3.4^* \pm 1.1$	$1.5^a \pm 0.3$	$6.2^a \pm 1.2$

投与量：5mg、n=6(a: n=5)、平均±標準偏差、b:調和平均±ジャックナイフ標準偏差

*: $p < 0.05$ (Paired t-検定)



健康成人におけるリザトリプタン空腹時及び食後単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移

VII. 薬物動態に関する項目

2) 併用薬の影響（健康成人：外国人）

2-1) プロプラノロール塩酸塩¹¹⁾

プロプラノロール塩酸塩120mg又はプラセボを1日2回、7.5日間12時間毎に経口投与し、7及び8日目にリザトリプタン10mg又はプラセボを単回経口投与した。その結果、プロプラノロール塩酸塩併用時のリザトリプタンのAUC_{0→∞}が1.67倍、C_{max}が1.75倍に増加し、t_{1/2}は1.3倍に延長した。また、プロプラノロール塩酸塩の投与量を60mg、1日2回に減じ、かつ/もしくはプロプラノロール塩酸塩投与の1又は2時間後にリザトリプタンを投与したいずれの場合も、プラセボ投与時と比べAUC、C_{max}はそれぞれ有意に増加し、その影響に差はなかった。

なお、他のβアドレナリン受容体遮断剤であるナドロール、メトプロロールとの併用による薬物動態への影響は認められなかった。

2-2) MAO阻害剤¹²⁾

A型モノアミン酸化酵素（A型MAO）阻害剤であるモクロベミド（本邦未承認）150mg又はプラセボを1日3回、4日間経口投与し、4日目にリザトリプタン10mgを単回経口投与した。その結果、モクロベミド併用時の未変化体及びN-脱メチル体のAUC_{0→∞}はそれぞれ2.19倍及び5.34倍、C_{max}は1.41倍及び2.64倍に増加し、t_{1/2}は1.3倍及び2.0倍に延長した。

2-3) セロトニン再取り込み阻害剤¹³⁾

選択的セロトニン再取り込み阻害剤であるパロキセチン20mg又はプラセボを1日1回、14日間経口投与し、14日目にリザトリプタン10mgを経口投与した。その結果、パロキセチン併用時の未変化体及びN-脱メチル体の血漿中濃度は、非併用時と比べ変化は認められなかった。

2-4) 経口避妊薬¹⁴⁾

経口避妊薬（ORTHO-NOVUM 1/35）とリザトリプタン10mg（1日1回、6日間、さらに2日間は4時間毎に1日3回経口投与）の併用投与は、経口避妊薬の成分であるエチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの血漿中濃度に影響を与えなかった。また、性ホルモン結合グロブリンの血漿中濃度に影響を与えなかった。

「VII-6.(2)①相互作用、VIII-7. 相互作用」の項参照

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはリザトリプタンとして1回10mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、追加投与することができるが、前回の投与から2時間以上あけること。ただし、1日の総投与量を20mg以内とする。」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

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 消失速度定数

健康成人16例にリザトリプタン10mgを空腹時単回経口投与時の消失速度定数（未変化体）は以下の通りであった。

マクサルト錠10mg : 0.430 hr^{-1}

マクサルトRPD錠10mg : 0.413 hr^{-1}

(4) クリアランス

健康成人（外国人）74例にリザトリプタン1～4mgを単回静脈内投与した時の血漿クリアランス（CL_p）は1062mL/minであった。

(5) 分布容積

健康成人（外国人）74例にリザトリプタン1～4mgを単回静脈内投与した時の定常状態の分布容積（V_{d,ss}）は127Lであった。

(6) その他

該当しない

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

(1) バイオアベイラビリティ

健康成人（外国人）にリザトリプタンを経口投与した時のバイオアベイラビリティは、錠10mgでは45%（n=12）、RPD錠10mgでは48%（n=12）であった。

(2) 吸収部位

1) 消化管からの吸収¹⁵⁾

健康成人（外国人）に経口及び静注投与した時の尿中排泄率から算出した吸収率は約90%であった。

2) 口腔粘膜からの吸収

健康成人にリザトリプタン10mg RPD錠を単回で経口投与又は口腔内投与した。口腔内投与では、RPD錠を1分間口腔内滞留後吐出し、5分後に口腔内滞留物を吐出し、水ですすいだ。口腔からの未変化体の回収率は $89.1 \pm 4.4\%$ であった。

口腔粘膜吸収時のAUC_{0→24}に対する経口投与時のAUC_{0→24}で与えられる相対的生物学的利用率は $1.9 \pm 3.0\%$ であり、本剤の生物学的利用率に対する口腔粘膜吸収の影響はほとんどないことが確認された。

(3) 腸管循環

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

〈参考〉

ラットに $[^{14}\text{C}]$ リザトリプタン 3mg/kg 単回経口投与後の脳内濃度を測定した結果、脳内濃度は血漿中濃度の31.9%（投与後1時間）であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

〈参考〉

ラットにリザトリプタン2又は 100mg/kg/day を妊娠6～20日まで反復経口投与した後、母体及び胎児の血漿中未変化体濃度を測定した。 100mg/kg/day 投与群では、0.5及び2時間の母体並びに胎児の平均血漿中濃度は、各々 5.85 及び $4.06\ \mu\text{g/mL}$ 並びに 1.15 及び $1.62\ \mu\text{g/mL}$ であった。0.5及び2時間での胎児/母体血漿中濃度比は、それぞれ0.2及び0.4であった。

2mg/kg/day 投与群では、母体の平均血漿中濃度は、0.5及び2時間で、それぞれ 0.16 及び $0.03\ \mu\text{g/mL}$ であったが、胎児の平均血漿中濃度は定量限界以下であった。以上の結果から、リザトリプタンは胎盤を通過することが確認された。

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉

ラットにリザトリプタン2又は 100mg/kg/day を妊娠6日から分娩後14日まで反復経口投与したところ、リザトリプタンは乳汁中に移行した。最終投与後2時間における乳汁及び血漿中未変化体は、 100mg/kg 投与時で各々、 18.13 及び $2.82\ \mu\text{g/mL}$ であり、 2mg/kg/day 投与時では $0.59\ \mu\text{g/mL}$ 及び定量限界以下であった。乳汁中濃度は血漿中濃度の約6倍であった。

(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

〈参考〉

血液・血漿分配比

$[^{14}\text{C}]$ リザトリプタンをラット、イヌ及びヒト血液とインキュベートし、血球への分布を検討した結果、本薬は赤血球に分布し、血液/血漿中濃度比は、ラット、イヌ及びヒトでそれぞれ1.35、1.19、及び1.21であった。

(6) 血漿蛋白結合率

リザトリプタン（濃度範囲 $50\sim 5000\text{ng/mL}$ ）の*in vitro*におけるヒト血漿蛋白との結合率は約14%であった。

ヒト血漿における $[^{14}\text{C}]$ リザトリプタンの蛋白結合率

$[^{14}\text{C}]$ リザトリプタン濃度(ng/mL)	結合率(%)
50	13.8 ± 0.3
100	9.3 ± 2.5
500	12.8 ± 3.9
1000	16.6 ± 0.6
5000	19.5 ± 1.6

(平均 $\pm$ 標準偏差、 $n=3$)

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

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

1) 血漿中の代謝物

健康成人（外国人）にリザトリプタン10mg錠を単回及び反復経口投与（1日3回、2時間毎に4日間）したときのヒト血漿中代謝物としてN-脱メチル体、インドール酢酸体、6位水酸化体及びその硫酸抱合体が認められ、N-酸化体は微量代謝物であった。

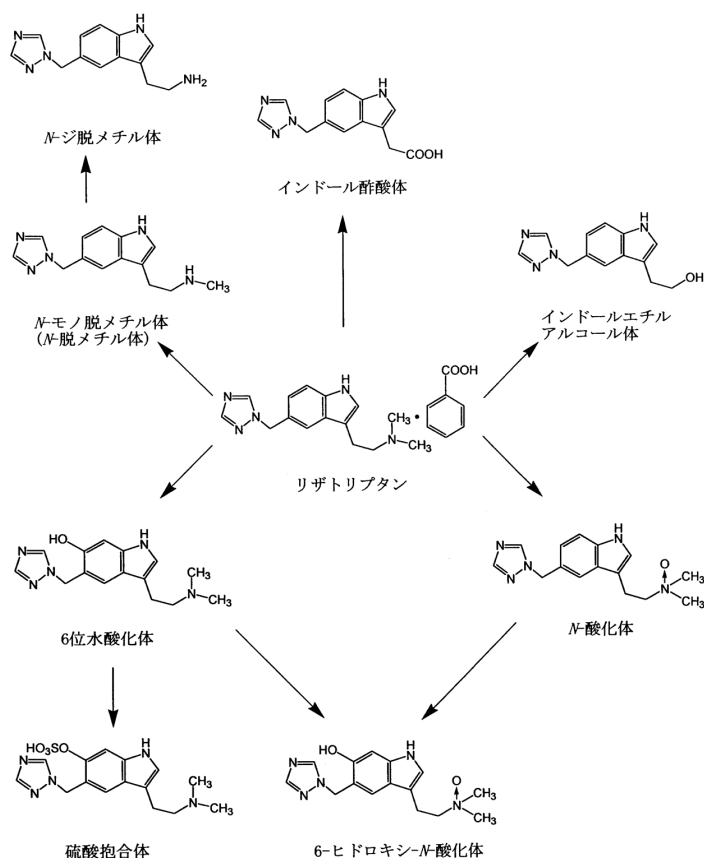
2) 尿中の代謝物

健康成人（外国人）に $[^{14}\text{C}]$ リザトリプタン10mgを単回経口投与後、尿中の代謝物を検討した。単回投与後ではインドール酢酸体及び未変化体が主として存在した。N-酸化体、N-脱メチル体及び硫酸抱合体は、それぞれ尿中総放射能の5%未満であった。

〈参考〉

リザトリプタンの*in vivo*での推定代謝経路

リザトリプタンのイヌ、ラット、マウス、ウサギ及びヒトにおける*in vivo*での推定代謝経路は次の通りである。



*In vivo*におけるリザトリプタンの推定代謝経路

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

リザトリプタンは、各種ヒト肝チトクロームP450各分子種 (CYP3A4/5、1A2、2C9、2C19、2E1) のマーカー活性を阻害しないが、CYP2D6に対しては、臨床的に問題とならない高濃度で、競合的に阻害した($K_i=1400\text{nmol/L}$) (*in vitro*)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

リザトリプタンは初回通過効果を受ける。健康成人 (外国人) にリザトリプタン10mg錠を単回経口投与した時の生物学的利用率は45%であった。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

1) 代謝物の活性の有無

血漿中代謝物であるN-脱メチル体の活性は未変化体と同程度であった。また、他の代謝物の活性はみられなかった。

2) 代謝物の比率

健康成人にリザトリプタン10mg錠又は10mg RPD錠を空腹時単回経口投与したとき、活性代謝物であるN-脱メチル体の薬物動態パラメータは次の通りであり、 $AUC_{0\rightarrow\infty}$ は、未変化体の14%及び11%であった。

N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

剤形	$T_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0\rightarrow\infty}$ (ng·hr/mL)
錠	1.6±0.6	2.4±0.5	9.4±2.5
RPD錠	1.8±0.7	1.9±0.4	7.7±1.4

(平均±標準偏差、n=16)

7. 排泄

1) 尿中排泄 (単回投与)

健康成人にリザトリプタン10mg錠又は10mg RPD錠を空腹時に単回経口投与し、未変化体及びN-脱メチル体の尿中排泄率を測定した。錠剤投与24時間後までの未変化体及びN-脱メチル体の尿中排泄率は、各々投与量の14.0%及び1.3%であり、RPD錠投与時では同様に11.5%及び1.1%であった。

また、健康成人に ^{14}C 標識リザトリプタン10mgを単回経口投与したとき、投与後5日までに放射能の82.4%は尿中に、11.5%は糞便中に排泄された。また、投与量の約14%は未変化体として、51%はインドール酢酸代謝物として尿中に排泄された (外国人データ)。

2) 尿中排泄 (反復投与)

健康成人にリザトリプタン10mg錠を1日目に1回、3及び4日目に2時間間隔で1日3回更に5日目に1回空腹時に経口投与した。男性の未変化体の累積尿中排泄率は1日目11.4%、3日目14.2%及び5日目12.6%で、N-脱メチル体では1日目1.4%、3日目1.3%及び5日目1.5%であった。

女性の未変化体の累積尿中排泄率は1日目16.4%、3日目17.7%及び5日目15.1%で、N-脱メチル体では1日目1.2%、3日目1.0%及び5日目1.3%であった。

男女ともに反復投与による未変化体及びN-脱メチル体の尿中排泄率の変動は認められなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

3) 尿中及び糞中排泄

健康成人（外国人）に空腹時 ^{14}C リザトリプタン3mgを単回静脈内投与又は10mgを単回経口投与し、尿中及び糞中排泄を検討した。

静脈内投与5日後までの放射能の尿中排泄率は投与量の89.5%であり、糞中排泄率は4.4%であった。経口投与5日後までの放射能の尿中排泄率は投与量の82.4%であり、糞中排泄率は11.5%であった。また、投与量の14%は未変化体として、51%はインドール酢酸代謝物として尿中に排泄された。静脈内投与後のリザトリプタンの腎クリアランス(C_{Lr})は349mL/minであり、糸球体ろ過速度より高いことから、腎尿細管分泌されることが推定される。

[^{14}C]リザトリプタン単回静脈内投与又は経口投与時の尿中及び糞中排泄率

投与経路	測定対象	累積排泄率 (投与量に対する割合(%))		
		尿	糞	合計
静脈内	放射能	89.5±3.2	4.4±1.4	93.8±2.6
	未変化体	26.5±3.4	--	--
経口	放射能	82.4±9.0	11.5±2.4	93.9±8.8
	未変化体	14.3±4.6	--	--

--:未測定、投与量:3 mg(静脈内)、10 mg(経口)、n=6、平均±標準偏差

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

1) 高齢者（外国人）¹⁰⁾

健康高齢者（65～77歳）にリザトリプタン10mg錠を単回経口投与した時の体内動態を若年成人（18～45歳）と比較した。未変化体の血漿中動態に年齢の影響は認められなかった。高齢者における未変化体の腎クリアランス(C_{Lr})は197.1mL/min、尿中排泄率は投与量の9.3%であり、若年成人に比べ低値であった。

薬物動態パラメータ

	高齢者 (n=16)	若年成人 (n=65)	高齢者/若年成人
AUC _{0→∞} (ng・hr/mL)	77.7	81.3	0.96
C _{max} (ng/mL)	21.9	24.7	0.89
C _{Lr} (mL/min)	197.1	293.8 ^a	0.67
尿中排泄率 (%)	9.3	12.7 ^a	0.73

a : n=30

VII. 薬物動態に関する項目

2) 肝機能障害患者（外国人）

軽度から中等度の肝機能障害患者にリザトリプタン5mg錠を経口投与し、血漿中動態を健康成人と比較した結果、未変化体の血漿中濃度は軽度の肝機能障害患者と健康成人とで差は認められなかった。中等度の肝機能障害患者では健康成人と比較して未変化体の血漿中濃度は約30%増加した。*N*-脱メチル体の血漿中濃度は、健康成人に比べ肝機能障害患者で有意に低下した。

肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0→∞} (ng·hr/mL)
軽度肝機能障害患者（n=7）*	10.7	1.8	29.1
中等度肝機能障害患者（n=3）**	13.8	2.1	41.3
健康成人（n=60）	10.6	1.8	31.7

* : Child-Pughスコア5～6

** : Child-Pughスコア7

3) 腎機能障害患者（外国人）

腎機能障害患者にリザトリプタン5mg液剤を単回経口投与し、未変化体の薬物動態を健康成人と比較した。腎機能障害患者はクレアチニンクリアランスに基づき3群（Ⅰ群:30～60、Ⅱ群:10～<30、Ⅲ群:<10mL/min/1.73 m²）に分類した。その結果、経口投与後のC_{max}は健康成人と差がなかった。AUC_{0→∞}はⅢ群（血液透析患者）で健康成人に比べ44%増加し差が認められたが（p<0.05）、Ⅰ群及びⅡ群の患者では健康成人と差は認められなかった。

また、2mg単回静脈内投与後の血漿クリアランス（CL_p）はⅢ群（血液透析患者）において健康成人より低く（p<0.05）、Ⅰ群及びⅡ群では差は認められなかった。腎クリアランス（CL_r）はクレアチニンクリアランスの低下に伴い低下した。

腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0→∞} (ng·hr/mL)	CL _p (mL/min)	CL _r (mL/min)
Ⅰ群（n=7）	12.3	2.1	41.2	1132.3	113.4*
Ⅱ群（n=5）	10.5	2.0	40.4	1149.4	46.6*, ^a
Ⅲ群（n=6）	11.5	2.6	51.4*	827.1*	—
健康成人（n=24）	12.3	2.3	35.7	1210.2	342.3

a : n=4、* : p<0.05、— : 未測定

4) 血液透析患者（外国人）

血液透析患者にリザトリプタン5mg液剤を単回経口投与したところ、AUC_{0→∞}は51.4 ng·hr/mLで健康成人に比べ44%増加した。

5) 片頭痛患者（外国人）

片頭痛患者にリザトリプタン5mg錠を単回経口投与したとき、AUC_{0→∞}は、C_{max}及びT_{max}は発作時と非発作時で差はなく、片頭痛発作時の薬物動態は非発作時に比べて変化しなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

11. その他

リザトリプタン10mg錠の薬物動態

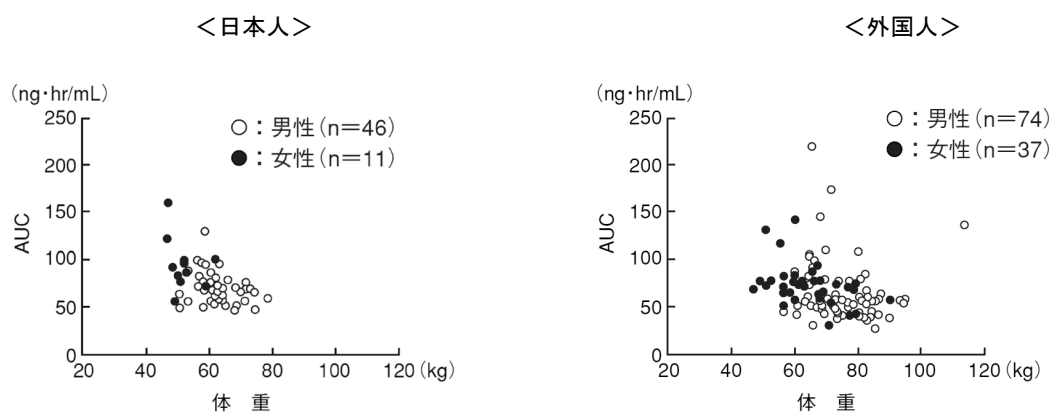
日本人健康成人にリザトリプタン10mg錠を単回経口投与したときAUCの平均値は68.5～81.6 ng・hr/mLの範囲であった。また、日本人及び外国人健康成人にリザトリプタン10mg錠を単回経口投与したとき、AUCの平均+2標準偏差を超える高値は日本人で57例中3例（女性:122、160ng・hr/mL、男性:127ng・hr/mL）、外国人で111例中7例であった。高値を示した被験者で身長、体重、年齢などの背景情報に特有の傾向は認められなかった。

なお、高値を示した被験者のうち、有害事象が認められた被験者は日本人1例（めまい及び左後頭部痛）、外国人1例（頭痛及び錯覚感）であったが、いずれも軽度で処置することなく回復した。

日本人健康成人におけるリザトリプタン錠10mg単回経口投与後の未変化体AUC

試験	被験者数	AUC(ng・hr/mL)	AUC(ng・hr/mL)の範囲
1	22	81.6±25.3	50.7－160
2	16	68.5±17.7	48.2－98.9
3	19	72.7±16.4	55.7－129

平均±標準偏差



日本人及び外国人健康成人におけるリザトリプタン10mg錠単回経口投与後の
未変化体AUCと体重の関係

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

（解説）

一般的な注意事項として記載した。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を再投与した場合、過敏症を起こす可能性があるため投与しないこと。

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。〕

（解説）

本剤と同じ薬効分類に属する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、外国ともに虚血性心疾患を有する患者は臨床試験の対象から除外したため、これらの患者に対する安全性は確立していない。

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）のある患者では、重篤な虚血性心疾患様症状があらわれることがあるので、これらの患者には投与しないこと。

外国の臨床試験で副作用として不整脈が2例、市販後調査で有害事象として不整脈が5例（因果関係：あり2例、未記載3例）、狭心症が2例（因果関係：あるかもしれない1例、未記載1例）、心筋梗塞が4例（因果関係：未記載4例）、冠血管痙攣が2例（因果関係：あり2例）報告されている。

（「VIII-8-(1).重大な副作用と初期症状」の項参照）

2.3 脳血管障害や一過性脳虚血発作の既往のある患者〔脳血管障害や一過性脳虚血発作があらわれることがある。〕

（解説）

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

本剤の血管収縮作用により脳血管障害や一過性脳虚血発作があらわれることがあるので投与しないこと。

なお、外国の市販後調査で本剤投与後に有害事象として脳血管障害(脳梗塞、脳卒中)が4例(因果関係：あり2例、疑いあり1例、未記載1例)、一過性脳虚血発作が1例(因果関係：否定できない)報告されている。

（「VIII-8-(1).重大な副作用と初期症状」の項参照）

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。〕

（解説）

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

末梢血管障害を有する患者の症状を悪化させる可能性が考えられるので、末梢血管障害を有する患者には投与しないこと。

外国の市販後調査で有害事象として冠動脈攣縮を認めない末梢血管障害が2例（因果関係：未記載2例）報告されている。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。]

(解説)

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

コントロール不良の高血圧症の患者(外国ではスクリーニング時の血圧が145/95mmHgを超える患者)は臨床試験の対象から除外したので、これらの患者に対する安全性は確立していない。

5-HT_{1B/1D}受容体作動薬は血管収縮作用により一過性の血圧上昇を引き起こすことがあるので、コントロールされていない高血圧症の患者には投与しないこと。

外国において本剤10mgを投与した比較試験で1例、長期投与試験で4例に副作用として高血圧が認められた。

2.6 重度の肝機能障害を有する患者 [9.3.1参照]

(解説)

本剤は主に肝臓で代謝されるので、中等度の肝機能障害患者で血中濃度が上昇した。重度の肝機能障害を有する患者では血中濃度が更に上昇するおそれがあるため投与しないこと。

(「VII-10-2」肝機能障害患者(外国人)の項参照)

2.7 血液透析中の患者 [9.2.1、16.6.1参照]

(解説)

外国において、健康成人と比較して血液透析中の患者では、本剤の排泄の遅延とAUCの増加が報告されているため血液透析中の患者には投与しないこと。

(「VII-10-4」血液透析患者の項参照)

2.8 エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、あるいは他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬を投与中の患者 [10.1参照]

(解説)

本剤と同じ薬効分類に属する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、エルゴタミン誘導体含有製剤又は他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬は、本剤と相加的に作用を増強させ、血圧上昇又は血管攣縮を増強させるおそれがあるため、これらの薬剤を投与中の患者には投与しないこと。

なお、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。また、他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬を投与中の患者に本剤を投与する場合、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。

(「VIII-7-(1)」併用禁忌とその理由の項参照)

2.9 モノアミン酸化酵素阻害剤(MAO阻害剤)を投与中、あるいは投与中止2週間以内の患者 [10.1参照]

(解説)

モノアミン酸化酵素阻害剤は本剤の代謝を阻害し、本剤の作用を増強するおそれがあるため、モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中、あるいは投与中止2週間以内の患者には投与しないこと。

A型モノアミン酸化酵素(A型MAO)阻害剤であるモクロベミド(本邦未承認)150mg又はプラセボを1日3回、4日間経口投与し、4日目に本剤10mgを単回経口投与した。その結果、モクロベミド併用時の本剤の未変化体及びN-脱メチル体のAUC_{0→∞}はそれぞれ2.2倍及び5.3倍、C_{max}は1.4倍及び2.6倍に増加し、t_{1/2}は1.3倍及び2.0倍に延長した。

(「VII-1-(4)-2」併用薬の影響、「VIII-7-(1)」併用禁忌とその理由の項参照)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2.10 プロプラノロール塩酸塩を投与中の患者 [10.1参照]

(解説)

本剤の主要代謝経路はA型MAOによる酸化的脱アミノ化で、プロプラノロール塩酸塩の代謝にもA型MAOが関与する。このため、プロプラノロール塩酸塩と併用すると本剤の血漿中濃度が上昇するので、プロプラノロール塩酸塩を投与中の患者には投与しないこと。

なお、プロプラノロール塩酸塩の消失半減期 ($t_{1/2}$) は錠剤で3.9時間、徐放製剤で約10時間であることから、プロプラノロール塩酸塩を投与中あるいは投与中止から錠剤では24時間、徐放製剤では48時間が経過していない患者には本剤を投与しないこと。

(「VII-1-(4)-2) 併用薬の影響」、「VIII-7-(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注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 心血管系の疾患が認められない患者においても、重篤な心疾患が極めてまれに発生することがある。
このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.2参照]

(解説)

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

外国において、類剤で心血管系の基礎疾患がない患者で、心筋梗塞を誘発したとの報告があり、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もある。このため、心血管系の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た場合には、以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(「VIII-6-(1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

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

(解説)

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

本剤の副作用として傾眠及びめまいが報告されているため、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。

国内で実施された臨床試験(承認時、使用成績調査)において、副作用として傾眠が37件(1.89%)報告されている。

8.3 本剤を含むトリプタン系薬剤により、頭痛が悪化することがあるので、頭痛の改善を認めない場合には、「薬剤の使用過多による頭痛」の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと¹⁶⁾。[11.1.9参照]

(解説)

薬剤の使用過多による頭痛について、国内症例の集積は少ないものの、海外添付文書の記載状況及びPMDAが実施したレセプト情報・特定健診等情報データベースによる処方実態調査結果について、専門委員の意見も踏まえた調査の結果、改訂することが適切と判断されたため、厚生労働省医薬・

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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)。本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

(「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 虚血性心疾患の可能性のある患者

例えば、以下のような患者では不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれるおそれがある。[8.1、11.1.2参照]

- ・虚血性心疾患を疑わせる重篤な不整脈のある患者
- ・閉経後の女性
- ・40歳以上の男性
- ・冠動脈疾患の危険因子を有する患者

(解説)

本剤と同じ薬効分類に属する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、外国ともに虚血性心疾患を有する患者は臨床試験の対象から除外したので、これらの患者に対する安全性は確立していない。

従って、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には慎重に投与すること。

外国の臨床試験で副作用として不整脈が2例、市販後調査で有害事象として不整脈が5例(因果関係あり2例、未記載3例)、狭心症が2例(因果関係あるかもしれない1例、未記載1例)、心筋梗塞が4例(因果関係:未記載4例)、冠血管痙攣が2例(因果関係あり2例)報告されている。

一般的に冠動脈疾患の危険因子としては、脂質代謝異常、高血圧症、糖尿病、肥満等がある。また、虚血性心疾患については加齢も危険因子と考えられている。

なお、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(冠動脈痙攣)のある患者には本剤は禁忌である。

(「VIII-2. 禁忌内容とその理由」、「VIII-5 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

9.1.2 てんかんあるいは痙攣を起こしやすい器質的脳疾患のある患者

てんかん様発作が発現したとの報告がある。[11.1.4参照]

(解説)

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

外国で本剤を投与後にてんかん様発作が発現したとの報告があることから、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。

外国の市販後調査で有害事象として12例のてんかん発作あるいはてんかん発作様の発作が報告されている。このうち4例は発作の既往があった(残りの8例については十分な情報が得られていない)。

(「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

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。

(解説)

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

本剤の血管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、脳血管障害の可能性のある

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

患者には慎重に投与すること。

外国の市販後調査で本剤投与後に有害事象として脳血管障害（脳梗塞、脳卒中）が4例（因果関係：あり2例、疑いあり1例、未記載1例）、一過性脳虚血発作が1例（因果関係：否定できない）報告されている。

なお、脳血管障害や一過性脳虚血発作の既往のある患者には本剤は禁忌である。

（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

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

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

（解説）

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

外国で類剤によりウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（WPW症候群）の典型的症状である重篤な発作性頻脈が発現したとの報告があるので、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には慎重に投与すること。

（「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

9.1.5 コントロールされている高血圧症患者

一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇がみられたとの報告がある。

（解説）

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

5-HT_{1B/1D}受容体作動薬は一過性の血圧上昇を起こすことがあるため、コントロールされている高血圧症患者には慎重に投与すること。

なお、コントロールされていない高血圧症の患者には本剤は禁忌である。

外国において本剤10mgを投与した比較試験で1例、長期投与試験で4例に副作用として高血圧が認められた。

（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 血液透析中の患者

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

（解説）

外国において、健康成人と比較して血液透析中の患者では、本剤の排泄の遅延とAUCの増加が報告されているため血液透析中の患者には投与しないこと。

（「VII-10-4) 血液透析患者（外国人）」、「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

投与しないこと。本剤は主に肝臓で代謝されるので、重度の肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある。[2.6、16.6.2参照]

(解説)

本剤は主に肝臓で代謝されるので、中等度の肝機能障害患者で血中濃度が上昇した。重度の肝機能障害を有する患者では血中濃度が更に上昇するおそれがあるため投与しないこと。

(「VII-10-2」肝機能障害患者 (外国人)、「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

9.3.2 肝機能障害患者 (重度の肝機能障害患者を除く)

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

(解説)

外国において、健康成人と比較して中等度の肝機能障害患者では、本剤のAUCとC_{max}が増加する傾向が報告されているため、肝機能障害を有する患者には慎重に投与すること。

なお、重度の肝機能障害を有する患者には本剤は禁忌である。

(「VII-10-2」肝機能障害患者 (外国人)の項参照)

(4) 生殖能を有する者

設定されていない。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

(解説)

一般的な注意事項として設定した。

外国で妊婦74名(臨床試験で22名、市販後調査で52名)に本剤を投与したとの報告がある。この中で2名の染色体異常が報告されているが、両報告は専門家により、自然突然変異と高齢出産に起因するものと判断されている。

しかし、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の安全性については、臨床評価をしていないので、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。

(「VII-5-(2)」血液—胎盤関門通過性」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(解説)

本剤がヒト母乳中に移行するか否かは報告されていないが、動物実験(ラット)では乳汁中への移行が報告されている。ラットに妊娠6日目から分娩後14日まで100mg/kg/日を投与したところ、乳汁中に血漿中濃度の6倍以上(18.13 μ g/mL)移行した。従って、安全性を考慮し本剤投与中の授乳は避けさせること。

(「VII-5-(3)」乳汁への移行性」の項参照)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

一般的な注意事項として設定した。

国内で実施した臨床試験において小児等に対する使用経験がないため、小児等に対する安全性は確立していない。

国内の臨床試験は18歳以上を対象に実施した。

(8) 高齢者

設定されていない。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン製剤 エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン(クリアミン) エルゴタミン誘導体含有製剤 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩(ジヒデルゴット) エルゴメトリンマレイン酸塩(エルゴメトリンマレイン酸塩「F」) メチルエルゴメトリンマレイン酸塩(メテルギン) [2.8 参照]	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 本剤投与後にエルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以上の間隔をあけて投与すること。	5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬との薬理的相加作用により、相互に作用(血管収縮作用)を増強させる。
5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 スマトリプタンコハク酸塩(イミグラン) ゾルミトリプタン(ゾーミッグ) エレクトリプタン臭化水素酸塩(レルパックス) ナラトリプタン塩酸塩(アマージ) [2.8 参照]	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 本剤投与後に他の5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以内に投与しないこと。	併用により相互に作用を増強させる。
MAO阻害剤 [2.9、16.4.2、16.7.1 参照]	本剤及び活性代謝物の消失半減期($t_{1/2}$)が延長し、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増加するので、MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止2週間以内の患者には本剤を投与しないこと。	A型MAO阻害剤により本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強される可能性がある。
プロプラノロール塩酸塩(インデラル) [2.10、16.4.2、16.7.2 参照]	本剤の消失半減期($t_{1/2}$)が延長し、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増加するので、プロプラノロールを投与中あるいは投与中止から次の期間が経過していない患者には本剤を投与しないこと。 錠剤: 24時間、徐放製剤: 48時間	両薬剤の代謝にはA型MAOが関与するため本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強される可能性がある。

(解説)

①エルゴタミン製剤、エルゴタミン誘導体含有製剤との相互作用について

本剤と同じ薬効分類に属する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、エルゴタミン誘導体含有製剤は、本剤と相加的に作用を増強させ、血圧上昇又は血管攣縮を増強させるおそれがあるため、これらの薬剤を投与中の患者には投与しないこと。

なお、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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

(「VIII-2. 禁忌内容とその理由(8)」の項参照)

②5-HT_{1B/1D}受容体作動薬との相互作用について

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

本剤と同一の薬理作用を有する他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬との併用時には、薬理的相加作用により、血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤を投与中の患者には投与しないこと。

なお、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。

(「VIII-2. 禁忌内容とその理由(8)」の項参照)

③MAO阻害剤との相互作用について

モノアミン酸化酵素阻害剤は本剤の代謝を阻害し、本剤の作用を増強するおそれがあるため、モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中、あるいは投与中止2週間以内の患者には投与しないこと。

(「VII-1.(4) 食事・併用薬の影響」、「VII-6.(1) 代謝部位及び代謝経路」、「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

④プロプラノロール塩酸塩との相互作用について

本剤の主要代謝経路はA型MAOによる酸化的脱アミノ化で、プロプラノロール塩酸塩の代謝にもA型MAOが関与する。このため、プロプラノロール塩酸塩と併用すると本剤の血漿中濃度が上昇するので、プロプラノロール塩酸塩を投与中の患者には投与しないこと。

なお、プロプラノロール塩酸塩の消失半減期 ($t_{1/2}$) は錠剤で3.9時間、徐放製剤で約10時間であることから、プロプラノロール塩酸塩を投与中あるいは投与中止から錠剤では24時間、徐放製剤では48時間が経過していない患者には本剤を投与しないこと。

(「VII-1.(4) 食事・併用薬の影響」、「VII-6.(1) 代謝部位及び代謝経路」、「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミンマレイン酸塩 パロキセチン塩酸塩水和物等 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 ミルナシブラン塩酸塩	セロトニン症候群 (不安、焦燥、興奮、頻脈、発熱、反射亢進、協調運動障害、下痢等) があらわれることがある。	セロトニンの再取り込みを阻害し、セロトニン濃度を上昇させる。5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬との併用により、セロトニン作用が増強する可能性が考えられる。

(解説)

本剤と同じ薬効分類に属する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及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤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、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可能性がある。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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

選択的セロトニン再取り込み阻害剤であるパロキセチン20 mg又はプラセボを1日1回、14日間経口投与し、14日目に本剤10mgを経口投与した。その結果、パロキセチン併用時の未変化体及び*N*-脱メチル体の血漿中濃度は、非併用時と比べ変化は認められなかった。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

(解説)

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

国内の臨床試験での報告はなかったが、外国の臨床試験での有害事象としてアナフィラキシー（アナフィラキシー反応）が2例（因果関係:なし）報告されている。

このような症状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。

11.1.2 虚血性心疾患様症状（頻度不明）

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

(解説)

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

本剤投与後に胸痛、胸部圧迫感等の虚血性心疾患（狭心症、心筋梗塞等）によると思われる症状を訴えた場合には、以後の投与を中止して、適切な検査（心電図等）を行うこと。検査の結果、虚血性心疾患が強く疑われた場合には、本剤を再投与しないこと。虚血性心疾患のある患者には本剤は禁忌である。

国内の後期第Ⅱ相試験で胸痛が1例、長期投与試験で胸部圧迫感が1例、副作用として報告されている。

また、外国の2つの用量設定試験で13例(3.6%)*及び1例(0.2%)、再発発作試験で19例(2.1%)、繰返し発作試験で15例(3.8%)、比較試験で11例(2.0%)、さらに長期投与試験で75例(4.9%)*の胸痛が副作用として報告されている。

*：10～40mg投与（他は5、10mg投与） **：平均治療発作数は5mg、10mgで19～29回
（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6.(1) 合併症・既往歴のある患者」の項参照）

11.1.3 頻脈（WPW症候群における）（頻度不明）

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

(解説)

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

外国で類剤によりウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（WPW症候群）の典型的症状である重篤な発作性頻脈が発現したとの報告がある。

国内及び外国の臨床試験及び市販後調査で、本剤によるWPW症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈の報告はなかった。

（「VIII-6 (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11.1.4 てんかん様発作（頻度不明）

[9.1.2参照]

（解説）

本剤と同じ薬効分類に属する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

国内の臨床試験での報告はなかったが、外国の市販後調査で有害事象として12例のてんかん発作あるいはてんかん発作様の発作が報告されている。このうち4例は発作の既往が報告されている（残りの8例については十分な情報が得られていない）。

てんかん様発作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-6 (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

11.1.5 血管浮腫（頻度不明）

顔面、舌、咽頭等の浮腫があらわれることがある。

（解説）

国内の臨床試験での報告はなかったが、外国の市販後調査で有害事象として咽頭浮腫が1例（因果関係：未記載）報告されている。顔面、舌、咽頭等の浮腫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。

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

（解説）

国内の臨床試験での報告はなかったが、外国の市販後調査で有害事象として中毒性表皮壊死融解症が1例（因果関係：関連あり）報告されているので、このような症状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。

11.1.7 呼吸困難（頻度不明）

（解説）

国内で実施された使用成績調査において、副作用として呼吸困難が2件(0.12%)報告されている。

外国の市販後調査で有害事象として呼吸困難が1例(因果関係:未記載)報告されている。呼吸困難のような症状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。

11.1.8 失神（頻度不明）

（解説）

国内の臨床試験での報告はなかったが、外国の第 I 相試験で健康被験者313例の内、本剤を投与した5例及びプラセボを投与した1例に、失神が発現した。この内1例は80mg投与で重篤な失神であった。

また、本剤の市販後調査で有害事象として14例の失神が報告されている。

失神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-10. 過量投与」の項参照）

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11.1.9 薬剤の使用過多による頭痛（頻度不明）

[8.3参照]

(解説)

薬剤の使用過多による頭痛について、国内症例の集積は少ないものの、海外添付文書の記載状況及びPMDAが実施したレセプト情報・特定健診等情報データベースによる処方実態調査結果について、専門委員の意見も踏まえた調査の結果、改訂することが適切と判断されたため、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）。

(「VII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

(解説)

国内の臨床試験における副作用発現件数に基づき、原則として2件以上が報告された副作用及び臨床検査値異常変動を記載した。また、米国添付文書及び米国メルク社の国際添付文書に記載されている副作用及び臨床試験で発現頻度が1%以上の副作用についても記載した。

なお、国内の臨床試験では発現せず、米国添付文書及び米国メルク社の国際添付文書に記載されている副作用については、頻度不明として記載した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現頻度一覧表等

(1) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 項目別副作用発現頻度

項 目	承認時までの状況	使用成績調査	合 計
調査施設数	54	303	348
調査症例数	274	1,681	1,955
副作用等の発現症例数	51	71	122
副作用等の発現件数	76	89	165
副作用等の発現症例率	18.61%	4.22%	6.24%
副 作 用 等 の 種 類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
代謝および栄養障害	1 (0.36)	-	1 (0.05)
食欲減退	1 (0.36)	-	1 (0.05)
神経系障害	28 (10.22)	33 (1.96)	61 (3.12)
浮動性めまい	6 (2.19)	9 (0.54)	15 (0.77)
体位性めまい	-	1 (0.06)	1 (0.05)
頭痛	-	2 (0.12)	2 (0.10)
知覚過敏	1 (0.36)	-	1 (0.05)
感覚鈍麻	3 (1.09)	2 (0.12)	5 (0.26)
精神的機能障害	-	2 (0.12)	2 (0.10)
片頭痛	-	1 (0.06)	1 (0.05)
錯感覚	1 (0.36)	-	1 (0.05)
傾眠	21 (7.66)	16 (0.95)	37 (1.89)
会話障害	1 (0.36)	-	1 (0.05)
振戦	-	1 (0.06)	1 (0.05)
眼障害	2 (0.73)	-	2 (0.10)
眼瞼浮腫	1 (0.36)	-	1 (0.05)
光視症	1 (0.36)	-	1 (0.05)
耳および迷路障害	1 (0.36)	-	1 (0.05)
聴覚障害	1 (0.36)	-	1 (0.05)
心臓障害	1 (0.36)	2 (0.12)	3 (0.15)
動悸	1 (0.36)	2 (0.12)	3 (0.15)
血管障害	-	2 (0.12)	2 (0.10)
ほてり	-	2 (0.12)	2 (0.10)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.36)	4 (0.24)	5 (0.26)
呼吸困難	-	2 (0.12)	2 (0.10)
鼻乾燥	1 (0.36)	-	1 (0.05)
咽喉絞扼感	-	1 (0.06)	1 (0.05)
口腔咽頭痛	-	1 (0.06)	1 (0.05)
胃腸障害	8 (2.92)	19 (1.13)	27 (1.38)
腹部不快感	-	1 (0.06)	1 (0.05)
上腹部痛	1 (0.36)	3 (0.18)	4 (0.20)
下痢	1 (0.36)	2 (0.12)	3 (0.15)
口内乾燥	1 (0.36)	-	1 (0.05)
悪心	3 (1.09)	11 (0.65)	14 (0.72)
嘔吐	2 (0.73)	5 (0.30)	7 (0.36)
口の錯感覚	1 (0.36)	-	1 (0.05)
肝胆道系障害	1 (0.36)	-	1 (0.05)
肝機能異常	1 (0.36)	-	1 (0.05)

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 (%)		
	承認時までの状況	使用成績調査	合計
皮膚および皮下組織障害	2 (0.73)	2 (0.12)	4 (0.20)
冷汗	-	1 (0.06)	1 (0.05)
皮膚炎	1 (0.36)	-	1 (0.05)
痒痒症	1 (0.36)	-	1 (0.05)
蕁麻疹	1 (0.36)	1 (0.06)	2 (0.10)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.36)	5 (0.30)	6 (0.31)
四肢痛	-	1 (0.06)	1 (0.05)
重感	-	1 (0.06)	1 (0.05)
筋骨格硬直	1 (0.36)	2 (0.12)	3 (0.15)
筋骨格不快感	-	1 (0.06)	1 (0.05)
腎および尿路障害	1 (0.36)	1 (0.06)	2 (0.10)
頻尿	1 (0.36)	1 (0.06)	2 (0.10)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (6.20)	16 (0.95)	33 (1.69)
無力症	4 (1.46)	1 (0.06)	5 (0.26)
胸部不快感	2 (0.73)	4 (0.24)	6 (0.31)
異常感	-	2 (0.12)	2 (0.10)
冷感	1 (0.36)	-	1 (0.05)
熱感	1 (0.36)	-	1 (0.05)
倦怠感	8 (2.92)	5 (0.30)	13 (0.66)
浮腫	-	1 (0.06)	1 (0.05)
圧迫感	-	1 (0.06)	1 (0.05)
口渇	5 (1.82)	2 (0.12)	7 (0.36)
臨床検査	1 (0.36)	1 (0.06)	2 (0.10)
体重減少	-	1 (0.06)	1 (0.05)
心電図異常T波	1 (0.36)	-	1 (0.05)

(承認時及び使用成績調査の集計)

2) 臨床検査値異常一覧

臨床検査値異常は12例 (27件) に認められ、主なものとしてはALT (GPT) 上昇6件、AST (GOT) 上昇5件等であった。

検査項目		検査実施例数	異常件数	発現率 (%)
血液学的検査	赤血球数減少	262	1	0.4
	白血球数増加	262	1	0.4
	ヘマトクリット増加	262	1	0.4
血液生化学検査	総ビリルビン増加	258	1	0.4
	ALP増加	251	1	0.4
	LDH増加	2	2	—
	AST (GOT) 増加	263	5	1.8
	ALT (GPT) 増加	262	6	2.2
	総蛋白減少	262	1	0.4
	BUN減少	262	1	0.4
	カリウム減少	259	1	0.4
	CK (CPK) 増加	3	3	—
	アルドラーゼ増加	2	2	—
尿検査	尿糖陽性	239	1	0.4

(承認時集計)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 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

背 景 因 子		安全性評価 対象例数	副作用発現 例数 (%)
合 計		274	51 (18.6)
性 別	女 性	215	39 (18.1)
	男 性	59	12 (20.3)
年 齢 (歳)	－34	97	19 (19.6)
	35－44	85	15 (17.6)
	45－54	69	12 (17.4)
	55－64	23	5 (21.7)
	－39	146	28 (19.2)
	40－	128	23 (18.0)
服薬時の頭痛の程度	中等度	200	33 (16.5)
	重 度	74	18 (24.3)
服薬時の前兆	な し	227	46 (20.3)
	あ り	47	5 (10.6)
合併症	な し	152	27 (17.8)
	あ り	122	24 (19.7)
前治療薬	な し	37	8 (21.6)
	あ り	237	43 (18.1)
投与量 (mg/回)	2.5	39	3 (7.7)
	5	42	8 (19.0)
	10	193	40 (20.7)

(承認時集計)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

(解説)

国内で実施した臨床試験において本剤の過量投与の報告はなかったが外国の第Ⅰ相試験で1日80mg投与の1例に失神及び尿失禁が、1例に徐脈（アトロピン反応性の3度房室ブロック）が報告されている。

同様に外国の第Ⅱ相試験で1日40mg投与で傾眠等が報告されている。

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

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のデータはない。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

- 14.1.1 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。

(解説)

PTP包装の薬剤の誤飲防止に必要かつ重要な一般的事項を記載した。

〈RPD錠〉

- 14.1.2 服用直前まで外袋を開封しないこと。

- 14.1.3 取り出したブリスターパックを乾いた手で剥がして、本剤を取り出し服用すること。

- 14.1.4 本剤は舌の上に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。

(解説)

口腔内崩壊錠の保存方法並びに取り出し方法に関する注意及び製剤の特徴について記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験項目	動物種	投与量・経路	試験成績
(1)行動に及ぼす影響	マウス	100 mg/kg p.o.	影響なし
	イヌ	0.5, 1, 2 mg/kg p.o.	0.5 mg/kg以上で首ふり・洗顔行動、泣鳴、尾の緊張、散瞳及び鼻乾燥がみられた。
(2)中枢神経に及ぼす影響			
1)自発運動に及ぼす影響	ラット	3, 10, 100 mg/kg p.o.	影響なし
2)ヘキシバルビタール誘発睡眠時間に及ぼす影響	マウス	3, 10, 100 mg/kg p.o.	100 mg/kgでヘキシバルビタール誘発睡眠時間を約2倍に延長した。
3)痙攣誘発/抗痙攣作用	マウス	3, 10, 100 mg/kg p.o.	影響なし
4)鎮痛作用	マウス	3, 10, 100 mg/kg p.o.	影響なし
(3)心血管系に及ぼす影響			
1)麻酔下の心血管系に及ぼす影響	イヌ	0.3 mg/kg i.v.	軽度の持続的な血圧上昇とわずかな徐脈及びムスカリン性神経節刺激薬による昇圧反応のわずかな減弱が認められた。
2)覚醒下の心血管系に及ぼす影響	イヌ	単回投与 1, 5 mg/kg p.o.	5 mg/kgで、散瞳と興奮性の行動変化を伴った血圧と心拍数の上昇が認められた。
		反復投与 2 mg/kg p.o.	持続的な血圧及び心拍数の上昇と散瞳及び興奮性の首振りや不穏が認められた。
	サル	0.1, 0.3, 1 mg/kg i.v.	用量依存性の血圧上昇が認められ、1 mg/kgでは活動性の増加と嘔吐が認められた。
(4)呼吸器系に及ぼす影響			
麻酔下の呼吸器系に及ぼす影響	イヌ	0.3 mg/kg i.v.	影響なし
(5)自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響			
摘出回腸に及ぼす影響	モルモット	10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L	10^{-6} mol/Lから平滑筋を収縮傾向。 10^{-5} 及び 10^{-4} mol/Lでヒスタミンによる収縮を約40%及び70%抑制した。
(6)消化器に及ぼす影響			
1)胃酸分泌に及ぼす影響	イヌ	2.0 mg/kg 胃内投与	影響なし
2)腸管輸送能に及ぼす影響	マウス	3, 10, 100 mg/kg p.o.	影響なし
(7)腎機能に及ぼす影響	イヌ	1 mg/kg p.o.	短時間の糸球体ろ過率・腎血漿流量の軽度の減少と尿量・ナトリウム・カリウム排泄の軽度の増加が認められた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種・性		投与経路		概略の致死量(mg/kg)		LD ₅₀ (mg/kg)	
				経口	静脈内	経口	静脈内
ラット	雌			2500	200	2227	141
マウス	雌			625	100	700	89
イヌ	雄,雌			>10	—	>10	—

(2) 反復投与毒性試験

種	投与期間	投与量・経路 (mg/kg/day)	毒性学的変化 (変化の認められた投与群)	無毒性量 (mg/kg/day)
ラット	18日間	1.6, 8, 40 p.o.	特になし	>40
	14週間	5, 25, 125 p.o.	体重増加抑制(雄25以上、雌25) 摂餌量減少(雌25、雄125)	5
	53週間	10, 50, 250 p.o.	眼瞼下垂(50以上)、体重増加抑制(10以上)、 Al-P増加(250)、肝重量の増加(雌250)	<10
マウス	5週間	25, 125, 250, 500 p.o.	死亡：雄3、雌1(500)(死亡例のうち2例： 消化管拡張)、活動性の減少(250以上) 体重増加抑制(雌125以上)	25
	14週間	25, 125, 250, 500 p.o.	死亡：雄1、雌1(500)(全死亡例：消化管拡張)、 活動性の減少(250以上) 体重増加抑制(雌125以上) 摂餌量減少(125以上)	25
イヌ	18日間	0.2, 1, 5 p.o.	特になし	>5
	14週間	0.2, 1, 5 p.o.	特になし	>5
	53週間	0.2, 1, 5 p.o.	特になし	>5

(3) 遺伝毒性試験

試験項目	細胞等	試験法	処置濃度・投与量	試験結果
遺伝子突然変異試験	ネズミチフス菌、 大腸菌	直接法	100—10000 µg/plate	陰性
		代謝活性化法		
	V-79	直接法	3.0—9.0 mmol/L	
		代謝活性化法	3.0—8.0 mmol/L	
染色体異常試験	CHO	直接法	2—8 mmol/L	
		代謝活性化法	1—6 mmol/L	
	マウス骨髓細胞	経口投与	12.5, 41.7, 125 mg/kg/day	
DNA損傷試験	ラット初代肝細胞	—	3.0—10.0 mmol/L	

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

動物種	投与期間	投与量・経路(mg/kg/day)	毒性学的変化	試験結果
ラット	106週間	2, 25, 125 p.o.	腫瘍発生頻度に影響なし	陰性
マウス	100週間	2, 25, 125 p.o.	腫瘍発生頻度に影響なし	

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験において、リザトリプタンによると考えられる催奇形性は認められなかった。他の毒性学的所見は、親動物では雌ラットの生殖能試験、出生児では雌ラットの生殖能試験、発生毒性試験、周産期及び授乳期投与試験において認められた。

試験項目	動物種・性	投与量・経路(mg/kg/day)	毒性学的変化 (変化の認められた投与群)	無毒性量(mg/kg/day)
生殖能試験 (seg I)	ラット雄	5, 35, 250 p.o.	親動物：受胎能に影響なし 胎児：特になし	雄受胎能：>250 胎児：>250
	ラット雌	2, 10, 100 p.o.	親動物：交尾に要した日数延長(100) 出生児：低体重(10以上)	雌受胎能：10 胎児/出生児：2
発生毒性試験 (seg II)	ラット雌	5, 100, 250 p.o.	親動物：生殖能に影響なし 出生児：出生産児数減少(100以上)、3日生存率低下(100以上)、受動電撃回避試験試行回数の増加(100以上)	生殖能：>250 出生児：5
	ウサギ雌	5, 10, 50 p.o.	親動物：生殖能に影響なし 胎児：特になし	生殖能：>50 胎児：>50
周産期及び授乳期投与試験 (seg III)	ラット雌	2, 10, 100 p.o.	親動物：生殖能に影響なし 出生児：低体重(10以上)	生殖能：>100 出生児：2

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性

リザトリプタンは低分子物質で血漿蛋白との結合率は約14%前後と低く、非臨床及び海外臨床試験成績から抗原性を示唆する知見が認められないことから、抗原性発現の可能性が低い化合物と考えられた。したがって、国内での抗原性試験は不要と判断され、実施しなかった。

2) 依存性

サルで連続静脈内自己投与試験（サルがレバーを押すことにより、静脈内に強制投与される試験。16、32、64 μ g/kg/回）を実施した結果、自己薬物摂取の頻度増加は認められず、精神依存性を示唆する所見は得られなかった。

したがって、本薬の使用による薬物依存性は極めて低いと考察された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：マクサルト錠10mg、マクサルトRPD錠10mg

劇薬

処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：リザトリプタン安息香酸塩

劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

RPD錠は吸湿性のため服用直前まで外袋を開封しないこと

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：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：スマトリプタンコハク酸塩(イミグラン錠50、グラクソ・スミスクライン)、ゾルミトリプタン(ゾーミッグ錠2.5mg/RM錠2.5mg、沢井製薬株式会社)、エレトリプタン臭化水素酸塩(レルパックス錠20mg、ヴィアトリス製薬)、エルゴタミン酒石酸塩、ロメリジン塩酸塩(ミグシス錠5mg、ファイザー)、ナラトリプタン塩酸塩(アマージ錠2.5mg、グラクソ・スミスクライン)、ジメトチアジンメシル酸塩(ミグリステン錠20、共和薬品工業)

7. 国際誕生年月日

1998年1月21日(メキシコ)

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

製品名	製造販売(輸入) 承認年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
マクサルト 錠10mg	2003年7月17日	21500AMY00109000	2003年9月12日	2003年9月24日
マクサルト RPD錠10mg	2003年7月17日	21500AMY00110000	2003年9月12日	2003年9月24日

X. 管理的事項に関する項目

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

再審査結果通知年月日：2013年4月4日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

2003年7月17日～2011年7月16日（8年間）

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（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
マクサルト 錠10mg	2160006F1026	2160006F1026	115680502	620000419
マクサルト RPD錠10mg	2160006F2022	2160006F2022	115681202	620000420

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Teall, J. et al.: Headache, 38,281(1998) (PMID: 9595867)
- 2) Kramer, M.S. et al.: Neurology, 51(3), 773(1998) (PMID: 9748025)
- 3) Hansen, P.T. et al.: Headache, 38,748(1998) (PMID: 11284463)
- 4) Longmore, J. et al.: Br.J.Clin.Pharmacol., 46, 577(1998) (PMID: 9862247)
- 5) Ferro, A. et al.: Br.J.Clin.Pharmacol., 40, 245(1995) (PMID: 8527286)
- 6) Longmore, J. et al.: Br.J.Clin.Pharmacol., 42,431(1996) (PMID: 8904614)
- 7) Longmore, J. et al.: Funct.Neurol.,12,3(1997) (PMID: 9127118)
- 8) Williamson, D.J. et al.: Eur.J.Pharmacol.,328,61(1997) (PMID: 9203569)
- 9) Cumberbatch, M.J. et al.: Eur.J.Pharmacol., 328, 37(1997) (PMID: 9203565)
- 10) Musson, D.G. et al.: Int.J.Clin.Pharmacol.Therapeutics,39,447(2001) (PMID: 11680669)
- 11) Goldberg, M.R. et al.: Br.J.Clin.Pharmacol.,52,69(2001) (PMID: 11453892)
- 12) van Haarst, A.D. et al.: Br.J.Clin.Pharmacol.,48,190(1999) (PMID: 10417495)
- 13) Goldberg, M.R. et al.: J.Clin.Pharmacol.,39,192(1999) (PMID: 11563413)
- 14) Shadle, C.R. et al.: J.Clin.Pharmacol.,40,309(2000) (PMID: 10709161)
- 15) Vyas, K.P. et al.: Drug Metab.Dispos.,28,89(2000) (PMID: 10611145)
- 16) Headache Classification Committee of the International Headache Society: Cephalgia, 38,1(2018)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2014年11月現在、イギリス、アメリカ、メキシコ、オーストラリア、フランス、ドイツ等で発売されている。

なお、本邦における効能又は効果及び用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内での承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

片頭痛

6. 用法及び用量

通常、成人にはリザトリプタンとして1回10mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。

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

ただし、1日の総投与量を20mg以内とする。

海外での承認状況（2024年6月時点）

国名	イギリス
販売名	MAXALT® 5mg and 10mg Tablets、MAXALT® MELT 10mg oral lyophilisates
会社名	Organon Pharma (UK) Limited
承認年月日	1998年6月24日
効能又は効果	Acute treatment of the headache phase of migraine attacks with or without aura in adults.
用法及び用量	MAXALT® 5mg and 10mg Tablets 4.2 Posology and method of administration <u>Method of administration</u> MAXALT should not be used prophylactically. The oral tablets should be swallowed whole with liquid. <i>Effect of Food:</i> The absorption of rizatriptan is delayed by approximately 1 hour when administered together with food. Therefore, onset of effect may be delayed when rizatriptan is administered in the fed state (see also Pharmacokinetic properties, Absorption). MAXALT is also available as an alternative oral lyophilisate. <u>Posology</u> <u>Adults 18 years of age and older</u> The recommended dose is 10 mg. <i>Redosing:</i> Doses should be separated by at least two hours; no more than two doses should be taken in any 24-hour period. • <i>for headache recurrence within 24 hours:</i> If headache returns after relief of the initial attack, one further dose may be taken. The above dosing limits should be observed. • <i>after non-response:</i> The effectiveness of a second dose for treatment of the same attack, when an initial dose is ineffective, has not been examined in controlled trials. Therefore, if a patient does not respond to the first dose, a second dose should not be taken for the same attack. Clinical studies have shown that patients who do not respond to treatment of an attack are still likely to respond to treatment for subsequent attacks. Some patients should receive the lower (5 mg) dose of MAXALT, in particular the following patient groups: • patients on propranolol. Administration of rizatriptan should be separated by at least two hours from administration of propranolol (see section 4.5). • patients with mild or moderate renal insufficiency. • patients with mild to moderate hepatic insufficiency. Doses should be separated by at least two hours; no more than two doses should be taken in any 24-hour period.

XII. 参考資料

用法及び 用量 (続き)	<u>Paediatric population</u> <i>Children and Adolescents (under 18 years of age)</i> The safety and efficacy of MAXALT in children and adolescents under 18 years of age has not yet been established. Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made. <u>Elderly</u> The safety and effectiveness of rizatriptan in patients older than 65 years have not been systematically evaluated. MAXALT® MELT 10mg oral lyophilisates 4.2 Posology and method of administration <u>Method of administration</u> MAXALT MELT oral lyophilisates should not be used prophylactically. MAXALT MELT oral lyophilisates need not be taken with liquid. The oral lyophilisate is packaged in a blister within an outer aluminium sachet. Patients should be instructed not to remove the blister from the outer sachet until just prior to dosing. The blister pack should then be peeled open with dry hands and the oral lyophilisate placed on the tongue, where it will dissolve and be swallowed with the saliva. MAXALT MELT is also available as a tablet formulation. The oral lyophilisate can be used in situations in which liquids are not available, or to avoid the nausea and vomiting that may accompany the ingestion of tablets with liquids. <u>Posology</u> <u>Adults 18 years of age and older</u> The recommended dose is 10 mg. <i>Redosing:</i> Doses should be separated by at least two hours; no more than two doses should be taken in any 24-hour period. • <i>for headache recurrence within 24 hours:</i> If headache returns after relief of the initial attack, one further dose may be taken. The above dosing limits should be observed. • <i>after non-response:</i> The effectiveness of a second dose for treatment of the same attack, when an initial dose is ineffective, has not been examined in controlled trials. Therefore, if a patient does not respond to the first dose, a second dose should not be taken for the same attack. Clinical studies have shown that patients who do not respond to treatment of an attack are still likely to respond to treatment for subsequent attacks. Some patients should receive the lower (5 mg) dose of MAXALT MELT oral lyophilisates, in particular the following patient groups: • patients on propranolol. Administration of rizatriptan should be separated by at least two hours from administration of propranolol (see section 4.5). • patients with mild or moderate renal insufficiency. • patients with mild to moderate hepatic insufficiency. Doses should be separated by at least two hours; no more than two doses should be taken in any 24-hour period. <u>Paediatric population</u> <i>Children and Adolescents (under 18 years of age)</i> The safety and efficacy of MAXALT in children and adolescents under 18 years of age has not yet been established. Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made. <u>Elderly</u> The safety and effectiveness of rizatriptan in patients older than 65 years have not been systematically evaluated.
--------------------	---

(英国のSPC MAXALT®5mg and 10mg Tablets : 2022年10月改訂
MAXALT® MELT 10mg oral lyophilisates : 2022年10月改訂)

XII. 参考資料

国名	アメリカ
販売名	MAXALT [®] Tablets、MAXALT [®] -MLT
会社名	Organon LLC, a subsidiary of Organon & Co., Jersey City, NJ, USA
承認年月日	1998年6月29日
効能又は効果	MAXALT [®] and MAXALT-MLT [®] are indicated for the acute treatment of migraine with or without aura in adults and in pediatric patients 6 to 17 years old.
用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION Although rizatriptan benzoate 5 mg tablets and orally disintegrating tablets are available in the marketplace, MAXALT Tablets and MAXALT-MLT Orally Disintegrating Tablets are no longer marketed in the 5 mg strength. 2.1 Dosing Information in Adults The recommended starting dose of rizatriptan benzoate is either 5 mg or 10 mg for the acute treatment of migraines in adults. The 10-mg dose may provide a greater effect than the 5-mg dose, but may have a greater risk of adverse reactions [<i>see Clinical Studies (14.1)</i>]. <u>Redosing in Adults</u> Although the effectiveness of a second dose or subsequent doses has not been established in placebo-controlled trials, if the migraine headache returns, a second dose may be administered 2 hours after the first dose. The maximum daily dose should not exceed 30 mg in any 24-hour period. The safety of treating, on average, more than four headaches in a 30-day period has not been established. 2.2 Dosing Information in Pediatric Patients (Age 6 to 17 Years) Dosing in pediatric patients is based on the patient's body weight. The recommended dose of rizatriptan benzoate is 5 mg in patients weighing less than 40 kg (88 lb), and 10 mg in patients weighing 40 kg (88 lb) or more. The efficacy and safety of treatment with more than one dose of rizatriptan benzoate within 24 hours in pediatric patients 6 to 17 years of age have not been established. 2.3 Administration of MAXALT-MLT Orally Disintegrating Tablets For MAXALT-MLT Orally Disintegrating Tablets, administration with liquid is not necessary. Orally disintegrating tablets are packaged in a blister within an outer aluminum pouch and patients should not remove the blister from the outer pouch until just prior to dosing. The blister pack should then be peeled open with dry hands and the orally disintegrating tablet placed on the tongue, where it will dissolve and be swallowed with the saliva. 2.4 Dosage Adjustment for Patients on Propranolol <u>Adult Patients</u> In adult patients taking propranolol, only the 5-mg dose of rizatriptan benzoate is recommended, up to a maximum of 3 doses in any 24-hour period (15 mg) [<i>see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. <u>Pediatric Patients</u> For pediatric patients weighing 40 kg (88 lb) or more, taking propranolol, only a single 5-mg dose of rizatriptan benzoate is recommended (maximum dose of 5 mg in a 24-hour period). Rizatriptan benzoate should not be prescribed to propranolol-treated pediatric patients who weigh less than 40 kg (88 lb) [<i>see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)</i>].

(米国の添付文書2021年6月改訂)

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5妊婦」、「9.6授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）やオーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

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。

9.6 授乳婦

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

FDA（米国添付文書の記載）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available human data on the use of MAXALT in pregnant women are not sufficient to draw conclusions about drug-associated risk for major birth defects and miscarriage.

In animal studies, developmental toxicity was observed following oral administration of rizatriptan during pregnancy (decreased fetal body weight in rats) or throughout pregnancy and lactation (increased mortality, decreased body weight, and neurobehavioral impairment in rat offspring) at maternal plasma exposures greater than that expected at therapeutic doses in humans [see *Animal Data*].

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and of miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The reported rate of major birth defects among deliveries to women with migraine range from 2.2% to 2.9% and the reported rate of miscarriage was 17%, which are similar to rates reported in women without migraine.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

In women with migraine, there is an increased risk of adverse perinatal outcomes in the mother, including pre-eclampsia and gestational hypertension.

Data

Human Data

The Pregnancy Registry for MAXALT did not identify any pattern of congenital anomalies or other adverse birth outcomes over the period of 1998 to 2018. However, the lack of identification of any pattern should be viewed with caution, as the number of prospective reports with outcome information was low and did not provide sufficient power to detect an increased risk of individual birth defects associated with the use of MAXALT. Additionally, there was significant loss to follow-up in the prospective pregnancy reports, further complicating this assessment of an association between MAXALT and any pattern of congenital anomalies or other adverse birth outcomes.

In a study using data from the Swedish Medical Birth Register, live births to women who reported using triptans or ergots during pregnancy were compared with those of women who did not. Of the 157 births with first-trimester exposure to rizatriptan, 7 infants were born with malformations (relative risk 1.01 [95% CI: 0.40 to 2.08]). A study using linked data from the Medical Birth Registry of Norway to the Norwegian Prescription Database compared pregnancy outcomes in women who redeemed prescriptions for triptans during pregnancy, as well as a migraine disease comparison group who redeemed prescriptions for triptans before pregnancy only, compared with a population control group. Of the 310 women who redeemed prescriptions for rizatriptan during the first trimester, 10 had infants with major congenital malformations (OR 1.03 [95% CI: 0.55 to 1.93]), while for the 271 women who redeemed prescriptions for rizatriptan before, but not during, pregnancy, 12 had infants with major congenital malformations (OR 1.48 [95% CI: 0.83 to 2.64]), each compared with the population comparison group.

Animal Data

When rizatriptan (0, 2, 10, or 100 mg/kg/day) was administered orally to pregnant rats throughout organogenesis, a decrease in fetal body weight was observed at the highest doses tested. At the mid dose (10 mg/kg/day), which was a no-effect dose for adverse effects on embryofetal development, plasma exposure (AUC) was approximately 15 times that in humans at the maximum recommended human dose

XII. 参考資料

(MRHD) of 30 mg/day. When rizatriptan (0, 5, 10, or 50 mg/kg/day) was administered orally to pregnant rabbits throughout organogenesis, no adverse fetal effects were observed. Plasma exposure (AUC) at the highest dose tested was 115 times that in humans at the MRHD. Placental transfer of drug to the fetus was demonstrated in both species.

Oral administration of rizatriptan (0, 2, 10, or 100 mg/kg/day) to female rats prior to and during mating and continuing throughout gestation and lactation resulted in reduced body weight in offspring from birth and throughout lactation at all but the lowest dose tested (2 mg/kg/day). Plasma exposure (AUC) at the no-effect dose (2 mg/kg/day) for adverse effects on postnatal development was similar to that in humans at the MRHD.

Oral administration of rizatriptan (0, 5, 100, or 250 mg/kg/day) throughout organogenesis and lactation resulted in neonatal mortality, reduced body weight (which persisted into adulthood), and impaired neurobehavioral function in offspring at all but the lowest dose tested. Plasma exposure (AUC) at the no-effect dose for adverse effects on postnatal development (5 mg/kg/day) was approximately 8 times that in humans at the MRHD.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of rizatriptan or any active metabolites in human milk, or on the effects of rizatriptan on the breastfed infant, or on milk production.

Rizatriptan was excreted in rat milk, with levels in milk approximately 6 times those in maternal plasma.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for MAXALT or MAXALT-MLT and any potential adverse effects on the breastfed infant from MAXALT or MAXALT-MLT or from the underlying maternal condition.

Data

Following oral administration of rizatriptan to lactating rats at a dose of 100 mg/kg/day, drug concentrations of rizatriptan in milk samples exceeded maternal plasma drug concentrations by approximately 6-fold.

(2024 年 6 月時点)

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

B1 (2024 年 3 月) 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 not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2024 年 6 月時点)

XII. 参考資料

(2) 小児等に関する海外情報

日本の電子添文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。

9. 7小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年6月)	1 INDICATIONS AND USAGE MAXALT [®] and MAXALT-MLT [®] are indicated for the acute treatment of migraine with or without aura in adults and in pediatric patients 6 to 17 years old. 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.2 Dosing Information in Pediatric Patients (Age 6 to 17 Years) Dosing in pediatric patients is based on the patient's body weight. The recommended dose of rizatriptan benzoate is 5 mg in patients weighing less than 40 kg (88 lb), and 10 mg in patients weighing 40 kg (88 lb) or more. The efficacy and safety of treatment with more than one dose of rizatriptan benzoate within 24 hours in pediatric patients 6 to 17 years of age have not been established. 2.4 Dosage Adjustment for Patients on Propranolol <u>Pediatric Patients</u> For pediatric patients weighing 40 kg (88 lb) or more, taking propranolol, only a single 5-mg dose of rizatriptan benzoate is recommended (maximum dose of 5 mg in a 24-hour period). Rizatriptan benzoate should not be prescribed to propranolol-treated pediatric patients who weigh less than 40 kg (88 lb) [see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]. 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients under 6 years of age have not been established. The efficacy and safety of MAXALT in the acute treatment of migraine in patients aged 6 to 17 years was established in an adequate and well-controlled study [see Clinical Studies (14.2)]. The incidence of adverse reactions reported for pediatric patients in the acute clinical trial was similar in patients who received MAXALT to those who received placebo. The adverse reaction pattern in pediatric patients is expected to be similar to that in adults.
英国のSPC (5mg and 10mg Tablets : 2022年 10月、10mg oral lyophilisates : 2022年10月)	Posology and method of administration <u>Paediatric population</u> Children and Adolescents (under 18 years of age) The safety and efficacy of MAXALT in children and adolescents under 18 years of age has not yet been established. Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made.

(2024年6月時点)

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) 粉碎

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

該当資料なし

製造販売元

オルガノン株式会社

東京都港区南青山1-24-3

2024 年 7 月改訂