

5-HT_{1B/1D}受容体作動型片頭痛治療剤

マクサル[®]錠10mg

マクサル[®]RPD錠10mg

〈リザトリプタン安息香酸塩錠・口腔内崩壊錠〉

Maxalt[®]

〔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。)

〔使用期限〕 外箱に表示

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	錠10mg	RPD錠10mg
承認番号	21500AMY00109000	21500AMY00110000
薬価収載	2003年9月	
販売開始	2003年9月	
* 再審査結果	2013年4月	
国際誕生	1998年1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。〕
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. 重度の肝機能障害を有する患者
〔本剤は主に肝臓で代謝されるので、重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。〕
7. 血液透析中の患者
〔「薬物動態」の項参照〕
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
〔「相互作用」の項参照〕
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
〔「相互作用」の項参照〕
10. プロプラノロール塩酸塩を投与中の患者
〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成







錠10mg : 本剤は、1錠中にリザトリプタン安息香酸塩14.53mg (リザトリプタンとして10mg) を含有する微帯赤色長円形の素錠である。

添加物として、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を含有する。

RPD錠10mg : 本剤は、1錠中にリザトリプタン安息香酸塩14.53mg (リザトリプタンとして10mg) を含有する白色円形の口腔内崩壊錠である。

添加物として、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、ゼラチン、D-マニトール、グリシン、香料を含有する。

2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外 形			性 状
		表	裏	側面	
マクサル [®] 錠10mg	素錠				長円形・ 微帯赤色
	MSD267	長径 (mm)・短径 (mm)・質量 (mg)・厚さ (mm) 11.9 4.8 190.0 3.8			
マクサル [®] 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			

【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随伴症状のある患者
2. 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと。

【用法・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。

〈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、予防的に投与しないこと。
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。

(裏面につづく)

***【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) 肝機能障害を有する患者
〔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。〔「薬物動態」の項参照〕〕
- (3) てんかんあるいは痙攣を起し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。〕
- (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。〕
- (5) ウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群（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
〔類薬（5-HT_{1B/1D}受容体作動薬）で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。〕
- (6) 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。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) RPD錠は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。
 - (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。
- **(5) 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。（①）

3. 相互作用

(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・イソプロピランチピリン（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）	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時間以上の間隔を空けて投与すること。	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。
* 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）	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。
* 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）	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考えられる。
MAO阻害剤	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、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。
プロプラノロール塩酸塩（インデラル）	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。

(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 ミルナシプラ 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。

4. 副作用

*国内で実施された臨床試験で副作用が報告されたのは274例中51例(18.6%)であり、主な副作用は傾眠21件(7.7%)、倦怠感8件(2.9%)、めまい6件(2.2%)、口渇5件(1.8%)、脱力4件(1.5%)、悪心3件(1.1%)、感覚減退3件(1.1%)であった。また、臨床検査値異常は12例(4.4%)に認められ、主なものはALT(GPT)上昇6件(2.2%)、AST(GOT)上昇5件(1.8%)、CK(CPK)上昇3件(1.1%)であった。(承認時)

使用成績調査で副作用が報告されたのは1681例中71例(4.22%)であり、主な副作用は傾眠16件(0.95%)、悪心11件(0.65%)、めまい10件(0.59%)、嘔吐5件(0.30%)、倦怠感5件(0.30%)、胸部不快感4件(0.24%)であった。(再審査終了時)

(1)重大な副作用

*1) **アナフィラキシーショック、アナフィラキシー** (頻度不明): 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** (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を起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)** (頻度不明): 類薬(5-HT_{1B/1D}受容体作動薬)で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。

4) **てんかん様発作** (頻度不明): てんかん様発作を起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。

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。

6) **中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明): 中毒性表皮壊死融解症を起こすことがあるので、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。

7) **呼吸困難** (頻度不明): 呼吸困難を起こすことがあるので、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。

8) **失神** (頻度不明): 失神を起こすことがあるので、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。

9) **薬剤の使用過多による頭痛 (頻度不明): 薬剤の使用過多による頭痛があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明	1%以上	1%未満
* 全身症状	無力症・疲労		倦怠感、脱力、胸痛、冷感
循環器	頻脈、高血圧		動悸
消化器	消化不良		悪心、嘔吐、下痢、口内乾燥、口渇、腹痛
筋・骨格系	頸部痛、局所性重圧感、局所性絞扼感、筋力低下、顔面痛		硬直
* 精神神経系	不眠症、振戦、運動失調、神経過敏、失見当識、多幸症	傾眠	めまい、感覚減退、錯感覚、知覚過敏、頭痛、精神明瞭性の減退
呼吸器	咽頭不快感、喘鳴		鼻乾燥
* 皮膚	潮紅、発汗、発疹		蕁麻疹、痒痒症
肝臓			肝機能異常 (ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇等)
* その他	霧視、温感、味覚異常		CK (CPK) 上昇、光視症、頻尿、食欲減退、ほてり

*発現頻度は承認時までの国内臨床試験及び使用成績調査の結果を合計し、算出した。

5. 高齢者への投与

外国での試験では、高齢者と非高齢者との間で、薬物動態、有効性及び副作用発現率に明らかな差は認められていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意して投与すること。

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)本剤投与中は授乳を避けさせること。
〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

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。

処置: 本剤を過量投与した場合は、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。
本剤の血清中濃度に対する血液透析又は腹膜透析の効果は不明である。

9. 適用上の注意

薬剤交付時:

(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)口腔内崩壊錠: 下記の点に注意するよう指導すること。

- 1)服用直前まで外袋を開封しないこと。
- 2)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。
- 3)本剤を舌の上のせ唾液を浸潤させ飲み込む。本剤は、水なしで服用することができる。また、水で服用することもできる。

【薬物動態】

1. 血中濃度

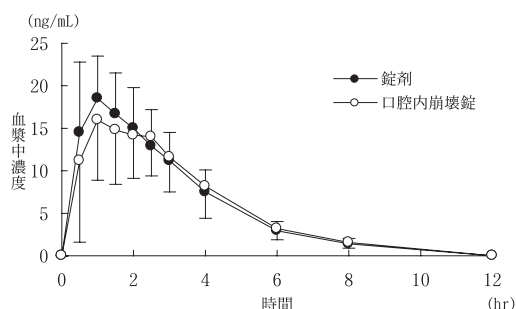
(1) 国内試験成績

- 1) 健康成人男子にリザトリプタン錠剤又は口腔内崩壊錠10mg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。N-脱メチル体のAUC_{0-∞}は、リザトリプタンの14%及び11%であった。

健康成人男子におけるリザトリプタン10mg
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-∞} (ng・hr/mL)
錠剤	1.0±0.6	1.6±0.3	20.3±5.3	69.3±18.2
口腔内崩壊錠	1.3±0.7	1.7±0.3	19.3±6.7	68.0±22.0

平均±標準偏差、n=16



健康成人男子におけるリザトリプタン10mg
単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移
(平均±標準偏差、n=16)

- 2) 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^(a)及び5日目に1回空腹時経口投与したとき、未変化体のAUC_{0-24hr}は1日目(81.6±25.3ng・hr/mL)と5日目(79.5±20.1ng・hr/mL)で差はなく、蓄積性は認められなかった。

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^(a)及び5日目に1回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与日	投与量 (mg)	T _{max} ^{a)} (hr)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24hr} (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

a) : 3日目のT_{max}は3回目投与後の経過時間

- 3) 健康成人男子にリザトリプタン5mg^(b)カプセル剤を単回経口投与したとき、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時間であった。AUC及びC_{max}は空腹時と比べ、いずれも有意に変化しなかった。

健康成人男子におけるリザトリプタン5mg^(b)カプセル剤
空腹時及び食後単回経口投与後の薬物動態パラメータ

食事条件	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
空腹時	1.4±0.4	2.6±1.3	7.6±1.8	32.4±11.7
食後	2.7±1.0	2.1±0.8	8.9±6.1	37.1±11.9

平均±標準偏差、n=6

(2) 外国人でのデータ

- 1) 健康成人にリザトリプタン1~4mgを単回静脈内投与^(b)したとき、血漿クリアランスは1062mL/min、定常状態分布容積は127Lであった。

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

3) 健康高齢者(65~77歳)にリザトリプタン10mg錠を経口投与したときの薬物動態は健康非高齢者(18~45歳)と比べ、差はなかった。(2)

4) 片頭痛患者にリザトリプタン5mg錠を単回経口投与^(b)したとき、AUC、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と比べて変化しなかった。

5) 腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス10~60mL/min/1.73m²)にリザトリプタン5mg液剤を経口投与^(b)したとき、未変化体のAUCは健康成人と比較して差が認められなかった。透析患者におけるAUCは健康成人に比べ44%増加した。

6) 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^(b)した後の薬物動態を健康成人と比較した。経口投与後の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。

2. 代謝 (外国人でのデータ)

(1) 健康成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^(a)、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) リザトリプタンの主要代謝経路は、A型モノアミン酸化酵素による酸化的脱アミノ化であり、薬理的に不活性化インドール酢酸体を生成する。

(3) リザトリプタンは、各種ヒト肝チトクロムP450各分子種(CYP3A4/5、1A2、2C9、2C19、2E1)のマーカ活性を阻害しないが、CYP2D6に対しては、競合的に阻害する(K_i=1400nmol/L)。

3. 排泄

(1) 国内試験成績

健康成人にリザトリプタン錠10mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体及びN-脱メチル体の尿中排泄率は、それぞれ約14%及び1.3%であった。

(2) 外国人でのデータ

健康成人に¹⁴C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。

4. 相互作用 (外国人でのデータ)

(1) A型MAO阻害薬であるモクロベミド150mgを健康成人に1日3回4日間反復経口投与し、4日目にリザトリプタン10mg錠を単回経口投与したとき、モクロベミド併用時のリザトリプタンのAUC及びC_{max}は非併用時のそれぞれ2.19倍及び1.41倍となった。(3)

(2) プロプラノロール塩酸塩120mgを健康成人に7.5日12時間毎に反復経口投与し、7及び8日目にリザトリプタン10mg錠を経口単回投与したとき、プロプラノロール塩酸塩併用時のリザトリプタンのAUC及びC_{max}は非併用時のそれぞれ1.67倍及び1.75倍となった。(4)

注) 本剤の承認された1回の用法・用量は「10mgを経口投与」であり、1日の総投与量は「20mg以内」である。

【臨床成績】

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、本剤の服薬回数増加に伴う効果の減弱は認められていない。

(裏面につづく)

		服薬2時間後の頭痛改善率 ^(注1)		
		プラセボ	10mg	
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)

【薬効薬理】

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_{1B}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。(5)(6)(7)(8)(9)(10)

(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。

(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GTPγS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。

(3)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(10⁻⁸~10⁻⁵M)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持たなかった。(5)(6)(7)(8)

(4)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(0.3~1000μg/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300μg/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(30~1000μg/kg)した場合も、同様の頸動脈血流減少作用がみられた。

(5)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(1~1000μg/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。(9)

(6)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。(9)

(7)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。(10)

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リザトリプタン安息香酸塩

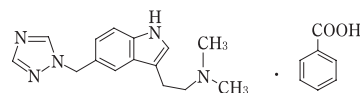
(Rizatriptan Benzoate) [JAN]

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

分子式：C₁₅H₁₉N₅・C₇H₆O₂

分子量：391.47

構造式：



物理化学的性状：白色の粉末である。水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

分配係数：

有機溶媒相	水相	分配係数
1-オクタノール	0.1mol/L酢酸塩緩衝液(pH5.2)	0.0145±0.0002
	水(pH7.4)	0.142±0.002
	0.1mol/Lトリス緩衝液(pH8.7)	4.21±0.02

【包装】

マクサルト錠10mg…………… 6錠 (PTP6T×1)・

18錠 (PTP6T×3)

マクサルトRPD錠10mg…………… 6錠 (3錠ケース×2)・

18錠 (3錠ケース×6)

**【主要文献】

文献請求番号

- **① Headache Classification Committee of the International Headache Society : Cephalalgia, **38**, 1 (2018) MAX-0184
- ② Musson, D. G., et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Therapeutics, **39**, 447 (2001) MAX-0001
- ③ van Haarst, A. D., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **48**, 190 (1999) MAX-0002
- ④ Goldberg, M. R., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **52**, 69 (2001) MAX-0003
- ⑤ Longmore, J., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **46**, 577 (1998) MAX-0004
- ⑥ Ferro, A., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **40**, 245 (1995) MAX-0005
- ⑦ Longmore, J., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **42**, 431 (1996) MAX-0006
- ⑧ Longmore, J., et al. : Funct. Neurol., **12**, 3 (1997) MAX-0007
- ⑨ Williamson, DJ., et al. : Eur. J. Pharmacol., **328**, 61 (1997) MAX-0008
- ⑩ Cumberbatch, MJ., et al. : Eur. J. Pharmacol., **328**, 37 (1997) MAX-0009

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497

[参考]

国際頭痛学会による片頭痛の分類⁽²⁾

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

国際頭痛学会による片頭痛診断基準⁽²⁾

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
C. その他の疾患によらない
1.2.1 典型的な前兆に片頭痛が伴うもの
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
1.2.3～1.2.6の診断基準については省略した

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

製造販売(輸入)元

杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

販売元



イーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

Registered Trademark of Merck Sharp & Dohme Corp., subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.