

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（1998年9月）に準拠して作成



剤形	口腔内速溶錠
規格・含量	1錠中ゾルミトリプタン 2.5 mg
一般名	和名：ゾルミトリプタン（JAN） 洋名：zolmitriptan（JAN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造・輸入承認年月日：2002年3月15日 薬価基準収載年月日：2002年6月14日 発売年月日：2002年6月14日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
担当者の連絡先 電話番号・FAX番号	

本IFは2019年6月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

IF利用の手引きの概要

－ 日本病院薬剤師会 －

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって、新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IFの策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。

なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	27
1. 開発の経緯	1	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	28
2. 製品の特徴及び有用性	1	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	28
II. 名称に関する項目	3	5. 慎重投与内容とその理由	29
1. 販売名	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30
2. 一般名	3	7. 相互作用	32
3. 構造式又は示性式	3	8. 副作用	34
4. 分子式及び分子量	3	9. 高齢者への投与	41
5. 化学名（命名法）	3	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	41
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	11. 小児等への投与	41
7. CAS登録番号	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	41
III. 有効成分に関する項目	4	13. 過量投与	42
1. 有効成分の規制区分	4	14. 適用上の注意及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	42
2. 物理化学的性質	4	15. その他の注意	42
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4	16. その他	43
4. 有効成分の確認試験法	4	IX. 非臨床試験に関する項目	44
5. 有効成分の定量法	4	1. 一般薬理	44
IV. 製剤に関する項目	5	2. 毒性	45
1. 剤形	5	X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目	47
2. 製剤の組成	5	1. 有効期間又は使用期限	47
3. 製剤の各種条件下における安定性	6	2. 貯法・保存条件	47
4. 混入する可能性のある夾雑物	6	3. 薬剤取扱い上の注意点	47
5. 溶出試験	6	4. 承認条件	47
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	5. 包装	47
7. 製剤中の有効成分の定量法	6	6. 同一成分・同効薬	47
8. 容器の材質	6	7. 国際誕生年月日	47
9. その他	6	8. 製造・輸入承認年月日・承認番号	47
V. 治療に関する項目	7	9. 薬価基準収載年月日	47
1. 効能又は効果	8	10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	47
2. 用法及び用量	9	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	48
3. 臨床成績	10	12. 再審査期間	48
VI. 薬効薬理に関する項目	14	13. 長期投与の可否	48
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14	14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード	48
2. 薬理作用	14	15. 保険給付上の注意	48
VII. 薬物動態に関する項目	18	XI. 文献	49
1. 血中濃度の推移・測定法	18	1. 引用文献	49
2. 薬物速度論的パラメータ	22	2. その他の参考文献	49
3. 吸収	22	XII. 参考資料	50
4. 分布	22	XIII. 備考	51
5. 代謝	24		
6. 排泄	25		
7. 透析等による除去率	26		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26		
1. 警告内容とその理由	27		

I.概要に関する項目

1.開発の経緯

ゾーミッグ（一般名：ゾルミトリプタン）は、片頭痛発症に関係しているといわれているセロトニン（5-HT）受容体のサブタイプである 5-HT_{1B} 受容体および 5-HT_{1D} 受容体に選択的に作用するトリプタン系薬剤（5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬）である。

ゾルミトリプタンの製剤化においては、まず経口普通錠である「ゾーミッグ錠 2.5mg」の開発が行われ、1997年3月に英国で承認を受けて以降、各国で承認、発売されている。本邦においてはアストラゼネカ株式会社により開発され、ICHのE-5ガイドラインに基づくブリッジングにより、外国における臨床試験成績を外挿し、2001年6月に「片頭痛」の効能・効果で承認され、同8月に発売された。

片頭痛は時間や場所を問わず発症するため、発作に備えて常時携帯し簡便に服用できる製剤であること、また悪心・嘔気を伴う場合には、水なしでも服用できる製剤であることは有用である。このような点を勘案し、普通錠に加えて口腔内速溶錠である「ゾーミッグ RM 錠 2.5mg」を新たな経口投与製剤として開発された。本剤は、米国 CIMA 社の特殊製造技術（DuraSolve™）を用いて、服用時に水なしでも口腔内で速やかに崩壊することを第一条件とし、さらに包装から取り出し服用する間に手指の上で吸湿によって溶けたり崩壊したりしないといった相反する特質をバランスよく兼ね備えた製剤である。欧米では、有効性、安全性評価に代えて生物学的同等性評価をもって申請し、1999年スウェーデンで初の承認を得た後、2002年1月末時点で26カ国で承認、22カ国で上市されている。

本邦においては、日本の生物学的同等性試験ガイドライン（1997年12月22日付医薬審第487号）に準じて、欧米で実施された生物学的同等性試験の再評価および溶出試験を行った結果、欧米の生物学的同等性試験を外挿することが科学的に可能であり、ゾーミッグ RM 錠（口腔内速溶錠）がゾーミッグ錠（普通錠）と生物学的に同等であると判断され、2002年3月に承認された。

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

2.製品の特徴及び有用性

(1) 片頭痛治療に初めての口腔内速溶錠

本剤は片頭痛発作時の急性期治療に用いるトリプタン系薬剤（5-HT_{1B/1D}受容体作動薬）の口腔内速溶錠であり、舌の上で速やかに崩壊する。

(2) 片頭痛発作時にいつでもどこでも、その場で速やかな服用が可能

水なしでも服用が可能であり、携帯性に優れているため、投与時間や場所を選ばない。

(3) 速やかな効果発現と優れた効果

経口投与における吸収が良好であり、服用30分後から有意に頭痛の程度の軽減が認められた。

また、本剤は、ゾーミッグ錠2.5mg（普通錠）と同様の有効性、安全性プロファイルを示した。

(4) 苦味のないオレンジフレーバー

服用感を向上させるため、オレンジ香味および甘味を添加している。

(5) RM 錠の副作用の発現率は、欧米実施臨床試験において、23.4%（54/231）であり、主な副作用は、無力症8例（3.5%）、絞扼感8例（3.5%）、傾眠7例（3.0%）、めまい6例（2.6%）、異常感覚6例（2.6%）であった。上記試験でみられた副作用の多くは軽度あるいは中等度で一過性のもの

で、処置なしで消失した。また、重篤な副作用は認められなかった。(承認時)
普通錠及びRM錠における使用成績調査の総症例数 2,710 例中、副作用が報告されたのは 149 例 (5.5%) であった。その主な副作用は悪心 36 件 (1.3%)、倦怠感 16 件 (0.6%)、動悸 13 件 (0.5%)、傾眠 13 件 (0.5%)、浮動性めまい 10 件 (0.4%) であった。(再審査終了時)
なお、重大な副作用 (頻度不明) として、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー、不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状、頻脈 (WPW 症候群における)、薬剤の使用過多による頭痛があり、類薬でてんかん様発作があらわれたとの報告がある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゾーミッグ[®]RM錠 2.5 mg

(2) 洋名

Zomig[®] RM Tablets 2.5 mg

(3) 名称の由来

Zo- : zolmitriptan

-mig : migraine

RM : Rapimelt[®] (rapidly melt in mouth)

2. 一般名

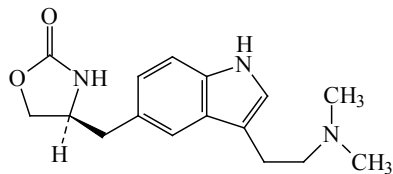
(1) 和名 (命名法)

ゾルミトリプタン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

zolmitriptan (JAN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

$C_{16}H_{21}N_3O_2$: 287.36

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 311C90

7. CAS登録番号

139264-17-8

III.有効成分に関する項目

1.有効成分の規制区分

劇薬

2.物理化学的性質

(1)外観・性状

白色の粉末

(2)溶解性

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

(3)吸湿性

25℃ 90%RH 無包装の条件下で8日間保存した時、吸湿性は認めなかった。

(4)融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 136~140℃

(5)酸塩基解離定数

pKa: 9.51 (0.15 mol/L 塩化カリウム溶液, 25℃)

(6)分配係数

0.07 (1-オクタノール/pH 7 緩衝液)

(7)その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -5.1°

光学異性体 一種の光学異性体の存在を確認

3.有効成分の各種条件下における安定性

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

4.有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

5.有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

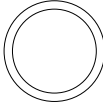
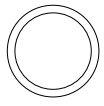

IV.製剤に関する項目

1.剤形

(1)剤形の区別及び性状

剤形の区別：わずかにオレンジ様の香味のある白色の素錠

性状：

色調		白色		
形状		表面	裏面	側面
				
大きさ	直径	約 6.4 mm		
	厚さ	約 2.9 mm		
重量		約 0.1g		

(2)製剤の物性

該当資料なし

(3)識別コード

なし

2.製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量

1錠中ゾルミトリプタンを 2.5mg 含有

(2)添加物

マンニトール、セルロース、クロスポビドン、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、炭酸水素ナトリウム、無水クエン酸、香料、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム

3. 製剤の各種条件下における安定性

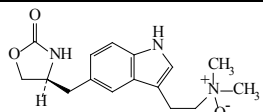
測定項目：性状、水分、硬度、溶出試験、定量、分解生成物

試験	保存条件	保存期間	包装形態	結果	
長期保存試験	25°C 60%RH	36ヵ月	ブリストア包装*	ほとんど変化を認めなかった。	
加速試験	40°C 75%RH	6ヵ月	ブリストア包装*	ほとんど変化を認めなかった。	
苛 酷 試 験	温度	60°C	6ヵ月	ブリストア包装*	外観変化（錠剤に凹凸、斑点）、含量低下（約 3%）および類縁物質の増加が認められた。その他の項目については、ほとんど変化を認めなかった。
	湿度	25°C 60%RH	6ヵ月	無色ガラスシャーレ（開放）	外観変化（錠剤に凹凸、斑点、割れ）、硬度の低下（1.2→0.2kP）、水分並びに重量、類縁物質の増加、および含量低下（約 20%）が認められた。その他の項目については、ほとんど変化を認めなかった。
	光	白色蛍光ランプ ^o 近紫外線蛍光ランプ ^o	11日**	ブリストア包装*	ほとんど変化を認めなかった。

* ブリストア包装（両面アルミニウム箔）

** 130 万 lux・hr および 900W・h/m² 照射

4. 混入する可能性のある夾雑物

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

5. 溶出試験

（方法）日局溶出試験法第2法（パドル法）

条件：回転数 50 rpm, 試験液 pH1.2、3.0 及び 6.8 の試験液並びに水

（結果）いずれの試験液においても 1 分間で 85 %以上溶出した。

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

7. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

8. 容器の材質

ブリストア：両面アルミニウム箔

9. その他

V. 治療に関する項目

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

<参考>

【1988年 初版 注1)】

国際頭痛学会による片頭痛診断基準

<p>前兆を伴わない片頭痛</p> <p>A 次のB~Dを満足する発作が5回以上ある。</p> <p>B 頭痛発作が4~72時間持続する。</p> <p>C 次のうち、少なくとも2項目を満たす。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 片側性頭痛 2. 拍動性頭痛 3. 中等~強度の強み(日常生活が妨げられる) 4. 階段の昇降など日常的な動作により頭痛が増悪する。 <p>D 発作中、次のうち1項目を満たす。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 悪心及び/あるいは嘔吐 2. 光過敏及び音過敏 <p>E 次のうち1項目を満たす。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。
<p>前兆を伴う片頭痛</p> <p>A 次のBを満足する発作が2回以上ある。</p> <p>B 次の4項目のうち、3項目を満たす。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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もよい。 3. 前兆は60分以上持続することはない。2種類以上の前兆の組合わされるときは、その分持続時間が延長する。 4. 頭痛は前兆後60分以内に生ずる。(前兆より以前あるいは同時でもよい) <p>C 次のうち1項目を満たす。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 病歴及び身体・神経所見より器質性疾患を否定しうる。 2. 病歴及び/あるいは、身体及び/あるいは神経所見より器質性疾患が疑われても検査により否定できる。 3. 器質性疾患が存在しても、経過より片頭痛との関係が否定できる。

【2004年 第2版(ICH-D-II) 注2)】

国際頭痛学会による片頭痛診断基準

<p>1.1 前兆のない片頭痛</p> <p>A. B~Dを満たす頭痛発作が5回以上ある</p> <p>B. 頭痛の持続時間は4~72時間(未治療もしくは治療が無効の場合)</p> <p>C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>E. その他の疾患によらない</p>
<p>1.2 前兆のある片頭痛</p> <p>A. Bを満たす頭痛が2回以上ある</p> <p>B. 片頭痛の前兆がサブフォーム1.2.1~1.2.6のいずれかの診断基準項目BおよびCを満たす</p> <p>1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの</p> <p>A. B~Dを満たす頭痛が2回以上ある</p> <p>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</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>C. 少なくとも以下の2項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>D. 1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準B~Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる</p> <p>E. その他の疾患によらない</p> <p>1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの</p> <p>下記を除き1.2.1と同じ</p> <p>D. 1.1「前兆のない片頭痛」のB~Dを満たさない頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる</p> <p>C. その他の疾患によらない</p> <p>1.2.3~1.2.6の診断基準については省略した</p>

国際頭痛学会による片頭痛の分類

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

注1) International Headache Society: Cephalalgia, 8 (Suppl 7), 9, 12-17, 19-73, 75-92 (1988)

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

国際頭痛学会による片頭痛の分類

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

1. 効能又は効果

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、2004年第2版参照）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

(解説)

RM錠あるいは普通錠の臨床試験は、国際頭痛学会の片頭痛診断基準（1988年初版）により「前兆を伴う片頭痛」あるいは「前兆伴わない片頭痛」と診断された患者を対象として実施した。これら以外の頭痛に対する本剤の有用性は確立してない。特に次のような患者は、クモ膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるので注意が必要である。

1) 今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者：片頭痛は慢性頭痛の一つで、初発時の受診はまれであるため、通常、過去に片頭痛を思わせる頭痛が5回以上あった場合（前兆を伴う片頭痛では2回以上）に診断をつけるべきとされている。

2) 片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者：以下に示す所見は、脳血管障害やその他の器質性疾患が原因で、診断や治療が遅れると生命予後に影響することも少なくない危険な頭痛を疑わせる所見である。

危険な頭痛を疑わせる所見

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

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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

(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)

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

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

2.用法及び用量

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

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

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

ただし、1日の総投与量を10 mg以内とすること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1) 本剤は片頭痛の頭痛発現時に限り使用し、予防的に使用しないこと。

(解説)

本剤は「発作時治療薬」であり、発作の予防効果は認められていない。従って、本剤は片頭痛の頭痛発現時に限り使用し、予防的には使用しないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(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)

本剤は、脳血管障害等の器質的疾患に起因する頭痛や片頭痛以外の機能的頭痛には効果が認められていない。本剤の投与が有効でない場合は、このような片頭痛以外の頭痛の可能性が考えられるので、再検査の上、頭痛の原因を確認すること。

3.臨床成績

(1)臨床効果

<外国試験>^{1,2)}

- ・片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤（以下「RM錠」）を1錠（ゾルミトルプタン 2.5mg）を初回投与したときの2時間後の頭痛改善率は63%（138例/220例）であり、プラセボは22%（53例/236例）であった。
- ・服用30分後から有意な頭痛の程度の軽減を示し、服用1時間後から有意な頭痛改善及び頭痛消失を示した。
- ・RM錠を服用し製剤の好みについて調査した結果、通常の錠剤と比べて、好ましいとした症例は約7割、速やかに服用できたとした症例は約7割であった。また、取扱いやすいとした症例は約9割であった。

(2)臨床薬理試験：忍容性試験・・・該当データなし*

(3)探索的試験：用量反応探索試験・・・該当データなし*

(4)検証的試験

1)無作為化平行用量反応試験・・・該当データなし*

2)比較試験

<外国試験>^{1,2)}

片頭痛患者を対象（有効性解析対象総症例数470例）に、RM錠の有効性と安全性をプラセボ対照の二重盲検比較試験によって検討した。ゾルミトリプタン 2.5mgを単回投与した結果、有効性主要評価項目である服用2時間後の頭痛改善率は、プラセボに比較し有意に優れていた。有効性副次評価項目である服用1,4時間後の頭痛改善率、服用1,2,4時間後の頭痛消失率、服用0.5および1時間後の頭痛1段階以上軽減率においても、RM錠はプラセボに比べ有意に優れていた。

頭痛改善率：頭痛の程度が「重度又は中等度」から「軽度又は消失」した症例の割合

服用後時間	プラセボ	RM錠	P値
1時間	19%（45例/232例）	45%（101例/224例）	P<0.0001
2時間	22%（53例/236例）	63%（138例/220例）	P<0.0001
4時間	14%（34例/239例）	51%（115例/226例）	P<0.0001

頭痛消失率：頭痛の程度が「重度又は中等度」から「消失」した症例の割合

服用後時間	プラセボ	RM錠	P値
1時間	3%（6例/232例）	8%（17例/225例）	P<0.05
2時間	7%（17例/236例）	27%（59例/221例）	P<0.0001
4時間	11%（26例/239例）	37%（84例/227例）	P<0.0001

頭痛1段階以上軽減率：頭痛の程度が「重度又は中等度」から、1段階以上軽減した症例の割合

服用後時間	プラセボ	RM錠	P値
0.5時間	15%（36例/237例）	22%（51例/228例）	P<0.05
1時間	29%（67例/232例）	51%（115例/225例）	P=0.0001

3) 安全性試験 該当データなし*

4) 患者・病態別試験 該当データなし*

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験 該当データなし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 該当しない

*RM錠は、「ゾーミッグ錠 2.5mg」（以下「普通錠」）の追加剤形として、両製剤の生物学的同等性を評価し承認を取得した。従って、RM錠による忍容性試験、用量反応試験、安全性試験、患者・病態別試験は実施していない。なお、片頭痛患者を対象とした試験の結果^{1,2)}から、RM錠の有効性および安全性プロファイルは、普通錠と同様であることが確認された。

以下に参考として、普通錠の臨床成績を示す。

<参考>普通錠による臨床成績

(1) 臨床効果

初回服用 2 時間後の頭痛改善率（プラセボ対照二重盲検比較試験）

試験	プラセボ	ゾルミトリプタン 2.5mg	ゾルミトリプタン 5mg ^{注)}
国内試験（第Ⅱ相試験 ³⁾	37.5% (18 例/48 例)	55.6% (30 例/54 例)	65.4% (34 例/52 例)
外国試験（第Ⅱ相試験 ⁴⁾	34% (41 例/121 例)	65% (169 例/260 例)	67% (163 例/245 例)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

<国内試験>（第Ⅰ相試験）

健康成人男子 12 症例を対象とし、単回投与漸増試験（プラセボ、1、2.5、5、及び 10 mg 投与^{注)}）⁵⁾及び反復投与試験（プラセボ、2.5、5、及び 10 mg^{注)}、1 日 3 回 2 日間投与）⁶⁾を実施した結果、単回投与及び反復投与とも自覚症状、他覚所見、バイタルサイン、ECG、及び臨床検査において、良好な忍容性が示された。

<外国試験>（第Ⅰ相試験）

健康成人男子 12 症例を対象とし、単回投与漸増試験（プラセボ、1、3、6、12、25 及び 50mg 投与^{注)}）⁷⁾及び健康成人男女 12 症例を対象とし、反復投与試験（プラセボ、5 及び 10mg 投与^{注)}）⁸⁾を実施した結果、5 及び 10mg 反復投与及び、単回投与試験 1~25mg まで、良好な忍容性が確認された。50mg 単回投与では、ほとんどの被験者に鎮静（傾眠・無力症）がみられ、外来での片頭痛治療としては不適切な用量と考えられた。

<国内及び外国試験（直接比較）>

日本人健康成人男女（各 15 例）及び白人健康成人男女（各 15 例）に、ゾルミトリプタン 2.5 mg を単回投与して直接比較した結果、日本人と白人の男女で安全性プロファイルに類似した結果が得られ、日本人と白人間での薬物動態も類似していたことが示された⁹⁾。

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

(3)探索的試験：用量反応探索試験

<外国試験>

(初期第 II 相用量反応試験)

片頭痛患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検比較臨床試験（有効性解析対象総症例数 840 例）において、ゾルミトリプタン 5～15mg^(注)の単回投与で良好な忍容性が示された^{10,11)}。

<国内試験>第 II 相用量反応試験：ブリッジング試験³⁾ <国内試験>

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

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

<外国試験>

片頭痛患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検比較臨床試験（有効性解析対象例数 999 症例）において、ゾルミトリプタンの 1、2.5、5 又は 10mg^(注)を単回服用し、片頭痛の症状が持続又は再発した場合には本剤の追加服用を可能とした結果、2.5～10 mg の用量範囲で用量の増加による頭痛改善率の向上は緩やかであり、有害事象の発現率は 10 mg まで用量の増加に伴って増加した。よって、有効性と安全性のバランスから 2.5 mg が通常臨床推奨用量として適切であると考えられた。2.5 mg は、片頭痛の随伴症状である光過敏、音過敏、悪心等の軽減にも有効であり、頭痛の再発及び持続を抑制した⁴⁾。

(4)検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

<外国試験>（第 III 相用量検証試験）

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験（有効性解析対象総症例数 270 例）において、ゾルミトリプタン 2.5mg を単回服用した結果、服用 2 時間後の頭痛改善率は 62%（110/178）であり、随伴症状（悪心、音過敏、光過敏）についても発現例数の低下がみられた¹²⁾。また、本試験における頭痛改善率、有害事象の種類及び発現頻度も日本及び欧米の第 II 相用量反応試験と類似していた。以上より、片頭痛患者に対し、本剤 2.5 mg が通常の臨床推奨用量として適していることが確認された。

2) 安全性試験

非盲検下における長期間の複数回発作に対する安全性試験

<外国試験>

片頭痛患者を対象（解析対象症例数 2499 例）とし、長期間の複数回発作に対して発作発現あるいは再発持続時に患者が選択した用量（1回 2.5 mg 又は 5 mg、24 時間以内の総投与量は 15 mg 以内^(注)）を最大 12 カ月にわたり服用した結果、いずれの用量の組合せにおいても頭痛の改善を示した（服用 2 時間後の頭痛改善率：84.1～96.5%）。また、長期間にわたる複数回使用に伴った有害事象の発現率の増加はみられず、また、有害事象の種類や程度の変化はみられなかった¹³⁾。

3) 患者・病態別試験

<外国試験>

高齢者

高齢者及び非高齢者にゾルミトリプタン 5、10、15mg 注)を単回経口投与し、薬物動態、忍容性を比較した結果、片頭痛発作時の治療薬として高齢者に使用する場合でも、投与量を調節する必要はないと判断された¹⁴⁾。

肝機能障害患者

中等度肝機能障害患者、重度肝機能障害患者及び健康成人にゾルミトリプタン 10mg^{注)}を単回経口投与し薬物動態を比較した結果、肝機能障害患者ではゾルミトリプタンの C_{max} 及び AUC_{0-∞}に増加が認められたことから、特に重度肝機能障害患者にゾルミトリプタンを投与する場合、1日の総投与量を 5mg 以内にするなど、用量を調節する必要があると判断された¹⁵⁾。

*中等度又は重度肝機能障害患者への本剤の投与は、慎重投与である。
(「VIII.5.慎重投与内容とその理由(3)」の項参照)

腎機能障害患者

透析を必要としない重度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス:40mL/min 以下)及び健康成人にゾルミトリプタン 10mg^{注)}を単回経口投与し、薬物動態を比較した結果、ゾルミトリプタン及び活性代謝物 N-脱メチル体の血漿中濃度に影響を与えなかった。また、良好な忍容性がみられ、特に投与量を調節する必要はないと判断された¹⁶⁾。

高血圧患者

軽度から中等度の高血圧患者及び正常血圧の健康成人に、ゾルミトリプタン 5、10、20mg^{注)}を単回経口投与し、安全性、薬物動態、薬力学的作用を検討した。その結果、AUC_{0-∞}は高血圧患者が健康被検者の約 1.5 倍高値であったが、本剤の個体間変動(4倍以上)から判断し、臨床上的有効性や安全性に影響する差ではないと考えられた。また、収縮期血圧及び拡張期血圧は用量依存的に上昇し、心拍数には影響を及ぼさなかった。これらの血圧の変動は臨床問題となる程度ではなかった¹⁷⁾。

*高血圧症患者への本剤の投与については、コントロールされていない高血圧症患者へは禁忌、コントロールされている高血圧症患者へは慎重投与である。
(「VIII.2.禁忌内容とその理由(5)」 「VIII.5.慎重投与内容とその理由(6)」の項参照)

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

VI.薬効薬理に関する項目

1.薬理的に関連ある化合物又は化合物群

トリプタン系化合物

2.薬理作用

(1)作用部位・作用機序

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

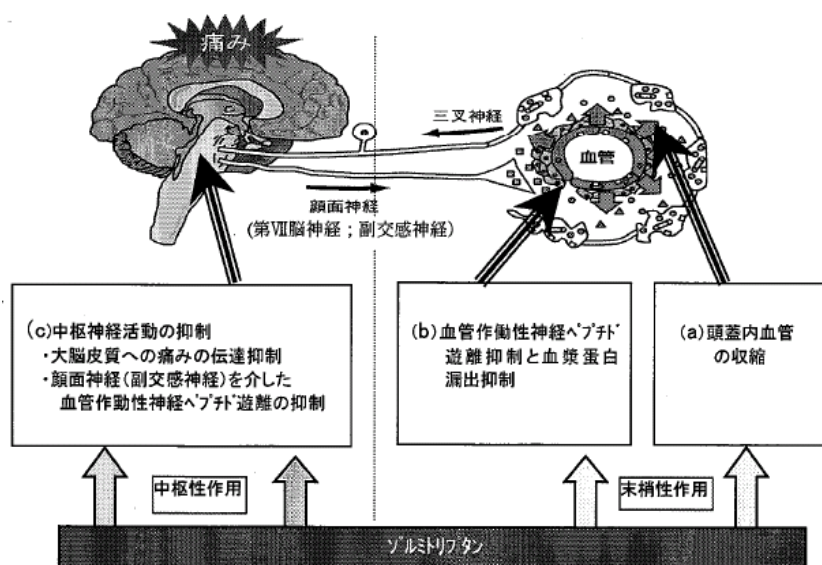
5-HT が何らかの誘因で血漿中に過剰放出されて血管が収縮し、その後急激に 5-HT 血漿中濃度が減少し、その跳ね返り現象として血管(特に頭蓋内血管の動静脈吻合 [AVA]) が拡張することで拍動性頭痛が生じる。さらに、血管透過性の亢進、血漿蛋白成分の漏出による発痛物質等の産生で頭痛が増強されるとともに、血管壁の浮腫で炎症が生じ持続性頭痛が現れるとする説(血管説)がある。

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

ゾルミトリプタンは、脳血管およびその近傍に多く分布し片頭痛に関連があるとされる 5-HT_{1B} 及び 5-HT_{1D} 受容体に対して高い親和性を示す 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬である¹⁸⁾。本薬は、(a) 頭蓋内血管(主に AVA) に対する収縮作用、(b) 血管作働性神経ペプチド遊離および血漿蛋白漏出に対する抑制作用、(c) 中枢神経活動に対する抑制作用を有しており、これらの作用が単独、もしくは総合的に現れて片頭痛発作時の諸症状の改善効果を表すことが示唆されている。

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

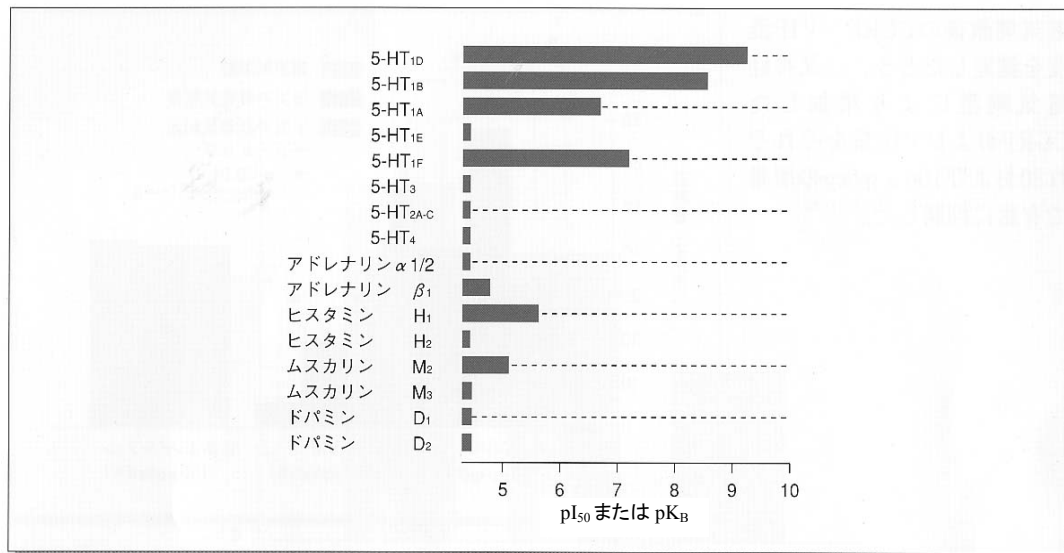
ゾルミトリプタンの想定作用機序(末梢性および中枢性の二重作用)



1) 5-HT_{1B/1D} 受容体親和性 (in vitro)

ヒト受容体を発現させた CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞、ならびにウサギ、ラットおよびモルモット由来の組織切片を用いた試験により、ゾルミトリプタンおよび活性代謝物の N-脱メチル体の各受容体に対する親和性を検討した。ゾルミトリプタンは、5-HT_{1B} 及び 5-HT_{1D} 受容体に対して高い親和性を示した¹⁸⁾。また、代謝物である N-脱メチル体は、ゾルミトリプタンの 2~7.9 倍の 5-HT_{1B/1D} 受容体親和性を示した¹⁹⁾。

ゾルミトリプタンの各種受容体への親和性

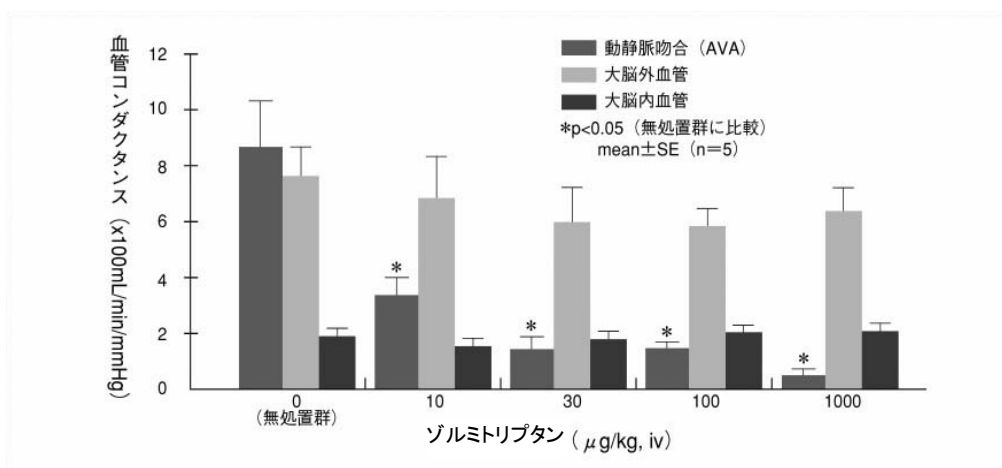


2) 頭蓋内血管 (主に動静脈吻合) の収縮作用 (ネコ)

麻酔下ネコにゾルミトリプタン 10~1000 μg/kg を静脈内投与し、心機能 (全身血圧および心拍数) を測定しつつ、頭蓋内動静脈吻合 (AVA)、大脳外血管および大脳内血管 (共に AVA を含まない) の血流量を測定し、算出した血管コンダクタンス*を検討したとき、ゾルミトリプタンは、血圧、心拍数へ影響を及ぼさない用量で、頭蓋内 AVA の血管コンダクタンスを選択的かつ用量依存的に低下させた (およそ 60~92%の低下)²⁰⁾。

*血管コンダクタンス (血管抵抗の逆数) : 血流量/平均血圧

麻酔下ネコの頭蓋内血管コンダクタンスに対する作用 (平均±標準誤差、n=5)



3) 三叉神経刺激反応に対する作用 [神経因性炎症反応の抑制]

三叉神経を刺激すると、神経終末より各種の神経伝達物質が遊離される。なかでも、血管作働性神経ペプチド（カルシトニン遺伝子関連ペプチド：CGRP、およびサブスタンス P）は、神経因性炎症反応を惹起し、血管拡張、血漿蛋白漏出、肥満細胞の脱顆粒などを生じさせる。

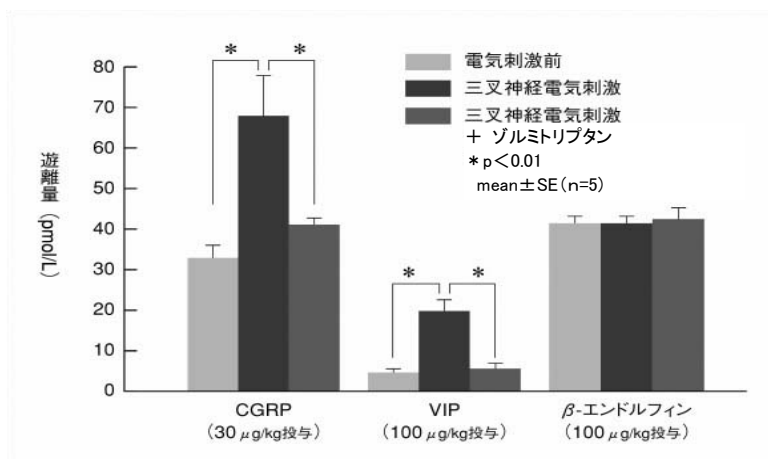
一方、中枢性に促進される血管作働性小腸ペプチド(VIP)も血管拡張作用を有する。従って、これらの神経ペプチドの遊離を抑制し、血漿蛋白漏出を抑制することで、脳血管拡張を阻止することができ、さらには血管拡張に伴う神経因性炎症を抑制できると考えられる。

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

①神経因性血管作働性神経ペプチド遊離抑制（ネコ）

麻酔下ネコにおいて、ゾルミトリプタンを静脈内投与し、三叉神経電気刺激により誘発された血管作働性神経ペプチド（CGRP、VIP）、および鎮痛作用の観点から内因性オピオイドペプチドのβ-エンドルフィン測定した結果、CGRP及びVIP遊離促進を有意に抑制した。β-エンドルフィンの遊離量の変化は認められなかった²¹⁾。

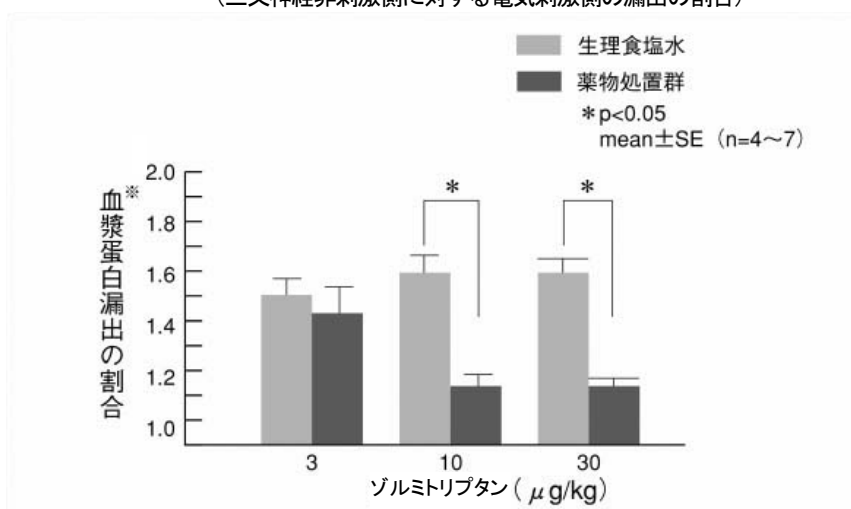
麻酔下ネコにおける三叉神経電気刺激により誘発される神経ペプチド遊離促進に対するゾルミトリプタン（30及び100 μg/kg、iv）の作用（平均±標準誤差、n=5）



②神経因性血漿蛋白漏出に対する作用（モルモット）

麻酔下モルモットに対し、ゾルミトリプタン 3~100μg/kg を静脈内投与後、三叉神経節への電気刺激により誘発された血漿蛋白の漏出量を測定したとき、ゾルミトリプタン 10 μg/kg 以上の用量で有意な抑制作用を示した²²⁾。

麻酔下モルモットにおける三叉神経節電気刺激により誘発される血漿蛋白漏出に対するゾルミトリプタンの作用（平均±標準誤差、n=4~7）
（三叉神経非刺激側に対する電気刺激側の漏出の割合）



4) 中枢神経活動の抑制

ゾルミトリプタンは、ネコの中枢神経に特異的結合部位を有し、静脈内投与によって当該部位に到達することができる (*in vitro*、*ex vivo*)²³⁾。

ネコの脳幹及び脊髄へのゾルミトリプタンの結合

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

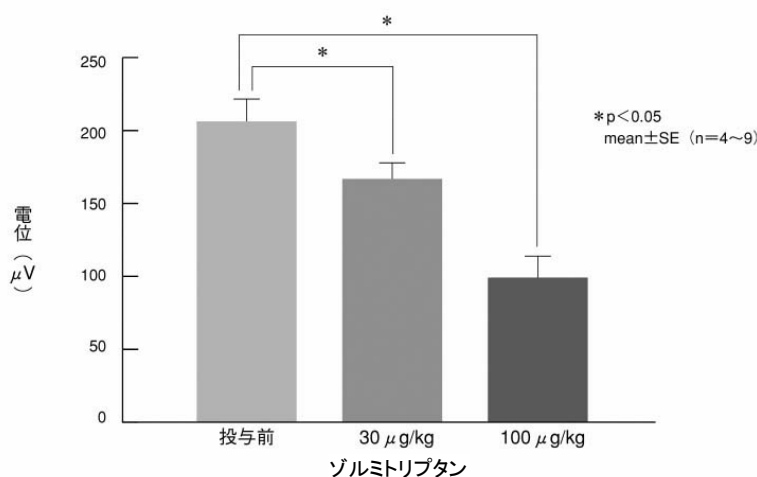
平均 ± 標準誤差

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

C1 : 第一頸髄、C2 : 第二頸髄

また、麻酔下ネコへの静脈内投与 (30、100 µg/kg) によって、上矢状静脈洞の電気刺激による第二頸髄の電位変化を有意に抑制した²⁴⁾。

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



(2)薬効を裏付ける試験成績

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

VII.薬物動態に関する項目

1.血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間

[参考：外国人データ] 未変化体、活性代謝物（N-脱メチル体）とも約3時間

(3)通常用量での血中濃度

1)単回投与

[参考：外国人データ]

RM錠および普通錠（ゾルミトリプタン各5mg^注）を同一健康成人に経口投与し、生物学的同源性試験を行った結果、Cmax、AUC_{0-t}は以下の通りであり、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

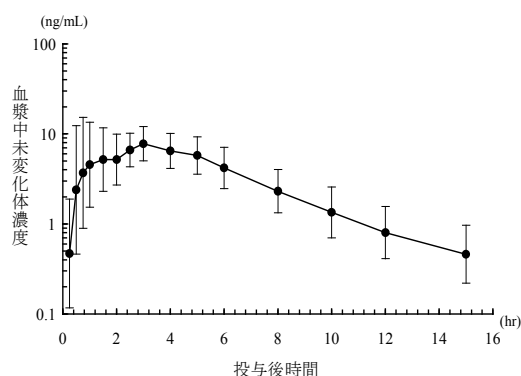
表 RM錠および普通錠を投与した時の薬物動態パラメータ（n=18：女性9、男性9）

	未変化体		N-脱メチル体	
	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)
RM錠	8.82	48.97	5.83	34.59
普通錠	9.65	49.21	5.58	33.31

RM錠の成績 [参考：外国人データ]

欧米人健康成人にゾルミトリプタン5mg^注を単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

(a) 未変化体



(b) N-脱メチル体

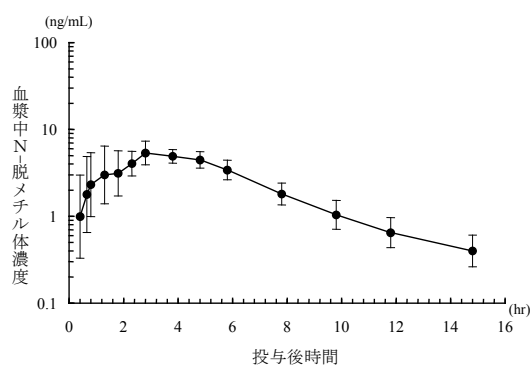


図 単回投与時の血漿中薬物濃度の推移（幾何平均±標準偏差、n=18：女性9、男性9）

表 薬物動態パラメータ（n=18：女性9、男性9）

	Cmax ^{a)} (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^{a)} (ng·hr/mL)	Tmax ^{b)} (hr)	t _{1/2} ^{c)} (hr)
未変化体	8.82 (5.81~13.39)	51.06 (31.34~83.19)	2.98 (0.57~5.00)	2.90 (0.35)
N-脱メチル体	5.83 (4.77~7.12)	36.47 (30.47~43.64)	3.00 (1.02~5.98)	2.97 (0.48)

a：幾何平均（幾何平均－標準偏差～幾何平均＋標準偏差）、b：中央値（範囲）、c：平均（標準偏差）

参考：普通錠の成績

日本人健康成人にゾルミトリプタン2.5 mgを単回経口投与したときの未変化体及び活性代謝物（N-脱メチル体）の薬物動態パラメータを以下に示す。

表 薬物動態パラメータ（n=30：女性15、男性15）

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

a：幾何平均（幾何平均－標準偏差～幾何平均＋標準偏差）、b：中央値（範囲）、
c：平均（標準偏差）

2) 反復投与

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

3) 高齢者

[参考：外国人データ]

高齢者（65歳以上）と非高齢者（18～40歳）に、ゾルミトリプタン5、10、15mg^注を単回空腹時経口投与し比較したとき、未変化体ならびにN-脱メチル体のAUC_{0-∞}及びCmaxに統計的に有意差は認められなかった¹⁴⁾。

4) 肝機能障害患者

[参考：外国人データ]

ゾルミトリプタン 10mg^注を単回経口投与したとき、健康成人に比べて、中等度肝機能障害患者では未変化体の AUC 及び Cmax が各々94%及び50%増加し、重度肝機能障害患者では各々226%及び47%増加した。N-脱メチル体については、中等度肝機能障害患者では AUC 及び Cmax が各々33%及び44%、重度肝機能障害患者では各々82%及び90%低下した。未変化体の t_{1/2} は健康成人に比べて、中等度肝機能障害患者で 57%、重度肝機能障害患者で 157%延長した。N-脱メチル体の t_{1/2} は健康成人に比べて、中等度肝機能障害患者で 32%、重度肝機能障害患者で 37%延長した¹⁵⁾。

* 中等度又は重度肝機能障害患者への本剤の投与は、慎重投与である。

（「Ⅷ.5.慎重投与内容とその理由(3)」の項参照）

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

5) 腎機能障害患者

[参考：外国人データ]

腎機能障害患者にゾルミトリプタン 10mg^{註)}を単回経口投与したとき、N-脱メチル体の AUC は健康成人と比べて約 35%高値であったが、未変化体の AUC 及び Cmax ならびに N-脱メチル体の Cmax に健康成人と差はほとんどみられなかった。また、腎機能障害患者における未変化体及び N-脱メチル体の t_{1/2}には、健康成人に比べ約 1 時間の延長がみられた。これらの薬物動態パラメータは健康成人で認められる範囲である¹⁶⁾。

6) 食事の影響

[参考：外国人データ]

ゾルミトリプタン 5mg^{註)}を空腹時と食後に単回経口投与したとき、食後投与では空腹時と比べ未変化体の Cmax 及び AUC が各々13%及び16%低下したが、統計的に有意差は認められず、また N-脱メチル体では変化がなく、食事による臨床使用上の影響は受けなかった²⁵⁾。

7) 性別の影響

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

日本人男性に対する日本人女性の Cmax 及び AUC の割合 [平均値]

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

8) 相互作用

[参考：外国人データ]

①エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤

健康成人（男女各6人）を対象に、酒石酸エルゴタミン(2mg)と無水カフェイン(200mg)の合剤と、ゾルミトリプタン20mg^{註)}を単回併用投与したとき、ゾルミトリプタン単独投与時と比較して未変化体の AUC 及び Cmax は約 15%減少し、活性代謝物も同様の結果が得られた²⁶⁾。

また、健康成人（男女各6人）を対象に、メシル酸ジヒドロエルゴタミンを 5mg（2回/日）を 10 日間投与し、11 日目の午前投与時にゾルミトリプタン 10mg を単回併用投与したとき、ゾルミトリプタン単独投与と比較して未変化体および活性代謝物の薬物動態に差はなかった²⁷⁾。

*エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤と本剤の併用投与は、禁忌である。

（「VIII.2.禁忌内容とその理由(6)」「VIII.7.(1)併用禁忌とその理由」の項参照）

②MAO阻害剤²⁷⁾

健康成人（男女各6人）を対象に、A型モノアミン酸化酵素阻害剤(A型MAO阻害剤)であるモクロベミド（本邦未承認）150mg（2回/日）を7日間投与し、13回目の投与時にゾルミトリプタン10mg^{註)}を単回投与したとき、ゾルミトリプタン単回投与時と比較して、未変化体の AUC 及び Cmax が各々 26% 及び 23%、活性代謝物である N-脱メチル体の AUC 及び Cmax が各々 213% 及び 154% 増加した。

また、B型モノアミン酸化酵素阻害剤(B型MAO阻害剤)であるセレギリン10mg(1回/日)を7日間投与し、7回目にゾルミトリプタン10mg^{註)}を単回併用投与したとき、未変化体および活性代謝物の薬物動態に临床上留意すべき影響は認められなかった。

*MAO阻害剤と本剤の併用投与は、禁忌である。

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

③シメチジン²⁸⁾

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

*シメチジン(CYP1A2を阻害する薬剤)と本剤は、併用注意である。

(「VIII.7.(2)併用注意とその理由」の項参照)

④フルオキセチン(選択的セロトニン再取り込み阻害剤;SSRI、本邦未承認)²⁹⁾

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

*選択的セロトニン再取り込み阻害剤と本剤は、併用注意である。

(「VIII.7.(2)併用注意とその理由」の項参照)

⑤少数の健康成人(12~15例:試験毎に異なる)において、プロプラノロール³⁰⁾、アセトアミノフェン³¹⁾、メトクロプラミド³¹⁾、リファンピシン²⁸⁾、ピゾチフェン(5-HT拮抗剤;本邦未承認)²⁷⁾とゾルミトリプタンを併用したとき、未変化体および活性代謝物の体内動態に临床上問題となるような影響は認められなかった。

(4)中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

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

2.薬物速度論的パラメータ

(1)吸収速度定数

該当資料なし

(2)バイオアベイラビリティ

[参考：外国人データ] 約 40% (経口投与)

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

[参考：外国人データ] 血漿クリアランス 約 10 mL/min/kg (静脈内投与)

(5)分布容積

[参考：外国人データ] 2.4 L/kg (静脈内投与)

(6)血漿蛋白結合率

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

3.吸収

吸収部位：<参考> 小腸全体 (ラット)

RM錠および普通錠の血漿中濃度を比較した結果、RM錠においても口腔粘膜からの吸収はほとんどなく、普通錠と同様に腸管から吸収されると考えられた。

吸収率：[参考：外国人データ] 64%以上 (単回経口投与)

4.分布

(1)血液－脳関門通過性

<参考>

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

(2)胎児への移行性

<参考>

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

(3)乳汁中への移行性

<参考>

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

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

血球への移行 [参考：外国人データ]

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

5.代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

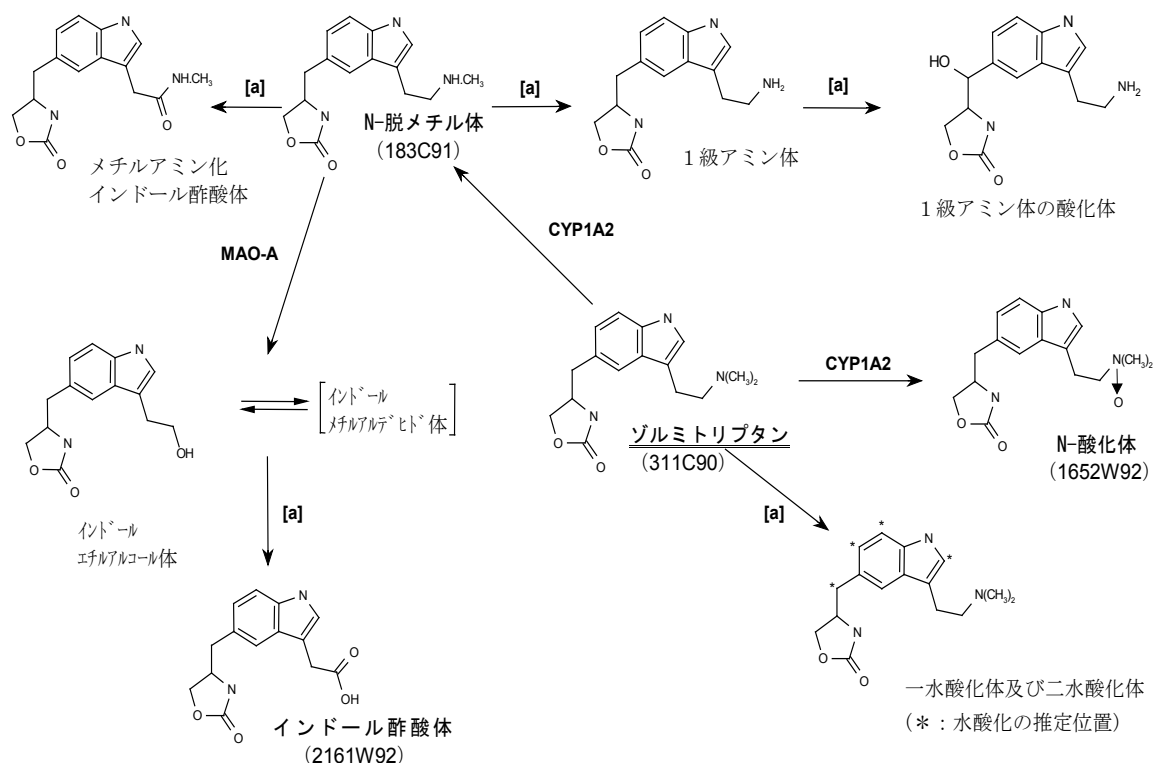
[参考：外国人データ]

代謝部位：肝臓

ゾルミトリプタンの主代謝物は、N-脱メチル体（活性代謝物）、N-酸化体、インドール酢酸体であり、ゾルミトリプタンの代謝には主に CYP1A2 が、N-脱メチル体の代謝には主に A 型モノアミン酸化酵素（MAO-A）が関与する。

ゾルミトリプタンの推定代謝経路を以下に示す。

ゾルミトリプタンの推定代謝経路



(a：関与する酵素系が未同定)

(2)代謝に関する酵素（CYP450）の分子種

ゾルミトリプタンは、主に CYP1A2 により代謝される。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

ゾルミトリプタンは初回通過効果を受ける。

<参考>

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

(4)代謝物の活性の有無及び比率

代謝物である N-脱メチル体は、薬理活性（5HT_{1B/1D} 受容体作動作用）を有する。
動物モデルでは、ゾルミトリプタンの 2~7.9 倍の受容体親和性を示す。

[参考：外国人データ]

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

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

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII. 1. (3)通常用量での血中濃度」の項参照。

6.排泄

(1)排泄部位

主として尿中に排泄され、一部、糞便中に排泄される。

(2)排泄率

[参考：外国人データ]

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

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

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

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

ND：検出されず、a：n=3（全て男性）、b：n=1（男性）

(3) 排泄速度

「(2)排泄率」の項参照

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

7.透析等による除去率

(1)腹膜透析

該当資料なし

(2)血液透析

該当資料なし

(3)直接血液灌流

該当資料なし

VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目

1.警告内容とその理由

該当しない

2.禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

普通錠の国内臨床試験では、ゾルミトリプタンによる過敏症状の発現は認められなかったが、外国でアナフィラキシーショック、アナフィラキシー、蕁麻疹、血管浮腫等の過敏症状が報告されている。本剤あるいは普通錠の投与で何らかの過敏症状を起こした既往のある患者においては、本剤の投与により過敏症状が発現する可能性が高いと考えられる。問診の結果、本剤の成分に対する過敏症の既往歴が判明した場合には、本剤を投与しないこと。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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

（解説）

5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

外国で不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状が報告されており、その多くが心血管系疾患の既往を有していた。心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症のある患者においては、本剤の投与により重篤な虚血性心疾患様症状があらわれる可能性があるため、本剤を投与しないこと。

なお、ゾルミトリプタンは摘出ヒト正常冠動脈に対する用量依存的な収縮作用が認められているが、その発現濃度はヒトでの最高血漿中濃度の16～31倍で、通常の臨床使用では正常冠動脈に対する影響は少ないことが示唆されている。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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

（解説）

5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

普通錠の国内臨床試験では、血管障害の発現は認められていないが、外国で5-HT_{1B/1D}受容体作動薬による脳出血、クモ膜下出血、脳卒中等の脳血管障害が報告されている。その多くは原疾患として脳血管障害があった可能性があると考えられており、また、片頭痛自体が脳卒中等の脳血管障害のリスクファクターであることが指摘されていること等から、薬剤との関連性については明らかではない。しかしながら、脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者では、本剤の脳動脈収縮作用により脳血管障害があらわれる可能性があるため、本剤を投与しないこと。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(4)末梢血管障害を有する患者〔症状を悪化させる可能性が考えられる。〕

(解説)

5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

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

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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

(解説)

5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

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

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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

(解説)

「Ⅷ.7.(1)併用禁忌とその理由」の項の解説を参照。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(7)モノアミン酸化酵素阻害剤（MAO 阻害剤）を投与中、あるいは投与中止 2 週間以内の患者（「相互作用」の項参照）

(解説)

「Ⅷ.7.(1)併用禁忌とその理由」の項の解説を参照。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」を参照。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」を参照。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

(解説)

5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

外国で不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状の発現が報告されている。一般的に、ほとんどの虚血性心疾患は心臓に血液を送る冠動脈におけるアテローム動脈硬化症を原因としており、主要な危険因子としては高血圧症、高脂血症、喫煙、糖尿病、肥満、男性、若年性アテローム動脈硬化症の家族歴などがあり、運動不足および加齢は危険因子として推定されている。また、アテローム動脈硬化症の臨床症状の発現率は閉経後の女性で増加している。虚血性心疾患の可能性のある患者に本剤を投与した場合、重篤な虚血性心疾患様症状があらわれるおそれがあるので慎重に投与すること。（「2.禁忌内容とその理由(2)」の解説参照）

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

(解説)

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

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (3) 中等度又は重度肝機能障害患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。特に重度肝機能障害患者では、1日の総投与量を5mg以内とするなど慎重に投与すること。〕
（「薬物動態」の項参照）

(解説)

ゾルミトリプタンは主に肝代謝によって全身循環から消失する。外国人肝機能障害患者における薬物動態学的試験で、AUC及びC_{max}が未変化体で増加、活性代謝物（N-脱メチル体）で減少し、t_{1/2}が未変化体、活性代謝物とも延長した（「VII.薬物動態に関する項目 1.(3)4」の項参照）ことから、慎重に投与する必要がある。特に重度肝機能障害患者に本剤を投与する場合は、1日の総投与量を5mg以内とするなど、用量を調節する必要があると判断し、外国の添付文書を参考に設定した。

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

(解説)

5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

薬剤との関連性は明らかではないが、外国で5-HT_{1B/1D}受容体作動薬による脳出血、クモ膜下出血、脳卒中等の脳血管障害の発現が報告されている。喫煙、高血圧症等の脳血管障害のリスクファクターを有する患者等、脳血管障害の可能性のある患者では、本剤の脳動脈収縮作用により脳血管障害があらわれるおそれがあるので慎重に投与すること。(「2.禁忌内容とその理由(3)」の解説参照)

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(5)てんかんあるいは痙攣を起こしやすい器質的脳疾患のある患者 [類薬 (スマトリプタン) でてんかん様発作が発現したとの報告がある。]

(解説)

他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬 (スマトリプタン) によるてんかん様発作の発現が報告されているので、てんかんあるいは痙攣を起こしやすい器質的脳疾患のある患者には慎重に投与すること。

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(6)コントロールされている高血圧症患者 [類薬 (スマトリプタン) で一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇が少数の患者でみられたとの報告がある。]

(解説)

コントロールされていない高血圧症患者では、ゾルミトリプタンの血管収縮作用により血圧がさらに上昇する可能性があるため、本剤は投与禁忌である。コントロールされている高血圧症患者においても、他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬 (スマトリプタン) による、一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇が報告されているので、慎重に投与すること。(「2.禁忌内容とその理由(5)」の解説参照)

6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

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

(解説)

5-HT_{1B/1D}受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

「その他の副作用」の項に記載しているとおり、5-HT_{1B/1D}受容体作動薬による胸部、咽喉頭部を含む身体各部の重圧感、絞扼感、疼痛、圧迫感の発現が報告されている。症状は通常軽度から中等度で一過性であるが、ときに激しい場合がある。これらの副作用がみられた症例では、不整脈あるいは虚血性の心電図変化を伴っておらず、現在のところ原因は不明であるが、5-HT_{1B/1D}受容体作動薬は冠動脈攣縮を惹起する可能性があるため、胸痛、胸部圧迫感等があらわれ、それらが狭心症や心筋梗塞等の虚血性心疾患によるものと思われる場合には、以後の投与を中止し、適切な検査(心電図等)を行う必要がある。検査の結果、虚血性心疾患が強く疑われる場合は、本剤を再投与しないよう注意すること。

重要な基本的注意

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

(解説)

5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

外国で報告されている不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状の有害事象症例の多くは、心血管系疾患の既往を有していた。そのため、心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症（冠動脈攣縮）のある患者には、本剤は投与禁忌である。心血管系疾患が認められない患者においても、重篤な心疾患が極めてまれに報告されているので、このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

重要な基本的注意

(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」³²⁾の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(解説)

海外の添付文書に「薬物の使用過多による頭痛」に関する記載があること、国内で本剤を含むトリプタン製剤における当該症例が集積されたこと及び使用実態状況等を踏まえて、当局において安全対策の必要性が検討された。その結果、トリプタン系薬剤共通の注意喚起が必要と判断されたため厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づき設定した(2019年6月)。

重要な基本的注意

(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。

(解説)

片頭痛発作の回復過程において眠気を催すことがある。また、傾眠が RM 錠の外国臨床試験で 7 例/231 例 (3.0%)、普通錠の国内臨床試験で 5 例/170 例 (2.9%) 報告されているので、本剤投与中は自動車の運転等危険を伴う機械の操作は避けるよう注意すること。

重要な基本的注意

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

(解説)

本剤は口腔内（舌の上）で速やかに崩壊するという特徴を持っており、水なしでも服用することができるが、口腔粘膜からはほとんど吸収されず、嚥下した後に腸管から吸収されるので、水なしで服用する場合には、唾液で飲み込むように注意すること。

7.相互作用

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

(1)併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン 酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン（クリアミン [®] ） エルゴタミン誘導体含有製剤 メシル酸ジヒドロエルゴタミン（ジヒデルゴット [®] ） マレイン酸エルゴメトリン（エルゴメトリン F [®] ） マレイン酸メチルエルゴメトリン（メテルギン [®] ）	血圧の上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。本剤投与後にエルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ 24 時間以内に投与しないこと。	5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬との薬理的相加作用により、相互に作用（血管収縮作用）を増強させる。

(解説)

5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

エルゴタミンはゾルミトリプタンと同様に血管収縮作用を有するため、併用した場合、相互に血圧の上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。このため、外国の添付文書を参考に本剤投与後にエルゴタミンやエルゴタミン誘導体含有製剤を、あるいはエルゴタミンやエルゴタミン誘導体含有製剤投与後に本剤を投与する場合には、24 時間以上の十分な間隔をあけるよう設定した。なお、ジヒドロエルゴタミンとゾルミトリプタンを併用投与したときの薬物動態学的試験では、併用により未変化体及び活性代謝物の薬物動態に影響は認めなかった。（「VII. 薬物動態に関する項目 1.(3) 8」の項参照）

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 コハク酸スマトリプタン（イミグラン [®] ） 臭化水素酸エレクトリプタン（レルパックス [®] ） 安息香酸リザトリプタン（マクサルト [®] ） ナラトリプタン塩酸塩（アマージ [®] ）	血圧の上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。本剤投与後に他の 5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ 24 時間以内に投与しないこと。	併用により相互に作用を増強させる。

(解説)

5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

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

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

(解説)

A型MAO阻害剤であるモクロベミド(本邦未発売)とゾルミトリプタンの併用により、活性代謝物のAUC_{0-∞}及び $t_{1/2}$ の増加がみられた。一般的にMAO阻害剤の影響は2週間といわれていることから、外国の添付文書を参考に設定した。なお、B型MAO阻害剤であるセレギリン(エフピー®)とゾルミトリプタンとの併用では、本剤及びその活性代謝物の薬物動態に問題となる影響は認めなかった。(「VII. 薬物動態に関する項目1.(3) 8)」の項参照)

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2 阻害剤 シメチジン マレイン酸フルボキサミン キノロン系抗菌剤（塩酸シプロフロキサシン等）等	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、本剤の1日の総投与量を 5 mg 以内とするなど慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP1A2 を阻害するため、作用が増強される可能性が考えられる。

(解説)

CYP1A2をはじめ数多くの肝代謝酵素を阻害することが知られているシメチジンとゾルミトリプタンとの併用により、未変化体及び活性代謝物のAUC_{0-∞}及び $t_{1/2}$ の増加が認められた(「VII. 薬物動態に関する項目1.(3) 8)」の項参照)。また、併用時の薬物動態学的試験は実施していないが、ゾルミトリプタンは主としてCYP1A2により代謝されるため、シメチジンと同様に強力なCYP1A2阻害作用を有する薬物(マレイン酸フルボキサミン、塩酸シプロフロキサシン等のキノロン系抗菌剤等)でも併用により本剤の血中濃度に影響を及ぼす可能性がある。

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

(解説)

5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬共通の注意事項として設定した。

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) はセロトニンの再取り込みを阻害し、セロトニン濃度を上昇させるため、本剤との併用によりセロトニン作用が増強し、セロトニン症候群 (不安、焦燥、興奮、頻脈、発熱、反射亢進、協調運動障害、下痢等) があらわれることがある。従って、併用する場合には、これらの症状の発現に注意し慎重に投与すること。なお、SSRI であるフルオキセチン (本邦未発売) とゾルミトリプタンを併用投与したときの薬物動態学的試験では、併用により未変化体及び活性代謝物の薬物動態に問題となる影響は認められなかった。(「VII. 薬物動態に関する項目 1.(3) 8)」の項参照)

8. 副作用

(1) 副作用の概要

RM錠の欧米実施臨床試験において、副作用は23.4% (54/231) に認められ、主な副作用は、無力症8例 (3.5%)、絞扼感8例 (3.5%)、傾眠7例 (3.0%)、めまい6例 (2.6%)、異常感覚6例 (2.6%) であった。上記試験でみられた副作用の多くは軽度あるいは中等度で一過性のもので、処置なしで消失した。また、重篤な副作用は認められなかった。(承認時)

普通錠及びRM錠における使用成績調査の総症例数2,710例中、副作用が報告されたのは149例 (5.5%) であった。その主な副作用は悪心36件 (1.3%)、倦怠感16件 (0.6%)、動悸13件 (0.5%)、傾眠13件 (0.5%)、浮動性めまい10件 (0.4%) であった。(再審査終了時)

1) 重大な副作用と初期症状

(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^{注1)}) : 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^{注1)}) : 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状をおこすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) **頻脈(WPW 症候群における)**(頻度不明^{注1)}) : WPW 症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈が、ゾルミトリプタンを投与した WPW 症候群の既往のある患者 1 例で認められている。
- 4) **薬剤の使用過多による頭痛**(頻度不明^{注1)}) : 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。
- 5) **てんかん様発作**(頻度不明^{注2)}) : 類薬 (スマトリプタン) でてんかん様発作をおこすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

注 1) 自発報告又は外国のみで認められているゾルミトリプタンを含有する製剤の副作用のため頻度不明。

注 2) 類薬の情報のため頻度不明。

(解説)

- 1) 外国でまれにアナフィラキシーショック及びアナフィラキシーが報告されている。本剤投与後、アナフィラキシー（呼吸困難、血管浮腫、血圧低下等）が認められた場合には、投与を中止し、気道の確保、抗ヒスタミン剤、ステロイド剤、エピネフリンの投与等、適切な処置を行うこと。
- 2) 外国でまれに重篤な不整脈、狭心症及び心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状が報告されている。本剤投与後に重篤な不整脈、胸痛、胸部圧迫感など狭心症及び心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 外国の普通錠の臨床試験において、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群(WPW症候群)の既往歴のある患者で、WPW症候群の典型的な発作と考えられる重篤な発作性頻脈の発現が1例認められた（承認時）ことから、それ以降の普通錠あるいはRM錠の臨床試験ではWPW症候群の既往歴がある患者を対象から除外した。
WPW 症候群等の副伝導路と関連する不整脈のある患者に本剤を投与した場合、症状を悪化させるおそれがあるため、慎重に投与するよう注意すること。
- 4) 海外の添付文書に「薬物の使用過多による頭痛」に関する記載があること、国内で本剤を含むトリプタン製剤における当該症例が集積されたこと及び使用実態状況等を踏まえて、当局において安全対策の必要性が検討された。その結果、トリプタン系薬剤共通の注意喚起が必要と判断されたため厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づき設定した(2019年6月)。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目6. (3)」の項参照)
- 5) 他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬（スマトリプタン）によるてんかん様発作の発現が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

(2) その他の副作用			
発現部位	0.1%以上 5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注3)}		蕁麻疹、血管浮腫等の過敏症状	
循環器	動悸	高血圧	頻脈、消化管の虚血又は梗塞 ^{注4)} (腸管虚血、腸管梗塞、脾梗塞等)
消化器	悪心、口内乾燥、嘔吐、腹痛	下痢	嚥下困難
精神神経系	傾眠、めまい、知覚減退、知覚過敏、異常感覚、頭痛		
泌尿器		頻尿	多尿、尿意切迫
筋・骨格系		筋脱力	筋肉痛
その他	無力症、熱感、重圧感 ^{注5)} 、絞扼感 ^{注5)} 、疼痛 ^{注5)} 、圧迫感 ^{注5)} 、倦怠感		疲労

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

注1) 自発報告又は外国のみで認められているゾルミトリプタンを含有する製剤の副作用のため頻度不明。

注2) 類薬の情報のため頻度不明。

注3) このような場合には投与を中止すること。

注4) 血性下痢又は腹痛を呈することがある。

注5) これらの症状は通常一過性であるが、ときに激しい場合があり、胸部、咽喉頭部を含む身体各部でおこる可能性がある（「重要な基本的注意」の項参照）。また、痛みは頭痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、頸部痛等を含む。

(解説)

本剤の国際添付文書に記載されている副作用について、普通錠の国内臨床試験における副作用発現頻度に基づき記載した。頻度不明の項に記載のある副作用は、普通錠の国内臨床試験において報告がなく、外国の臨床試験又は自発報告において認められたものである。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

RM錠 外国臨床試験 副作用発現状況一覧 (承認時)

	プラセボ	ゾルミトリプタン2.5mg
安全性評価症例数	240例	231例
副作用発現例数 (%)	21例 (8.8%)	54例 (23.4%)

安全性評価対象例数		231例			
副作用発現例数 (%)		54例 (23.4%)			
副作用の種類*		件数 (%)	副作用の種類*		件数 (%)
全身系	無力症	8 (3.5)	筋・骨格系	筋無力症	2 (0.9)
	絞扼感	8 (3.5)		両下腿痙直	1 (0.4)
	重圧感	4 (1.7)		筋肉痛	1 (0.4)
	こわばり	3 (1.3)	神経系	傾眠	7 (3.0)
	さむけ	2 (0.9)		めまい	6 (2.6)
	頭痛	2 (0.9)		異常感覚	6 (2.6)
	圧迫感	2 (0.9)		知覚過敏	5 (2.2)
	腹痛	1 (0.4)		錯乱	2 (0.9)
	悪化反応	1 (0.4)		多幸症	1 (0.4)
	光線過敏性反応	1 (0.4)		振戦	1 (0.4)
心臓血管系	血管拡張	2 (0.9)	呼吸器系	咽頭炎	4 (1.7)
	心悸亢進	1 (0.4)	皮膚・ 皮膚付属器系	そう痒 (症)	2 (0.9)
	末梢血管障害	1 (0.4)		多汗	1 (0.4)
消化器系	口内乾燥	4 (1.7)	特殊感覚	味覚倒錯	2 (0.9)
	悪心	4 (1.7)			
	消化不良	2 (0.9)			
	嚥下障害	2 (0.9)			
	食欲不振	1 (0.4)			
	おくび	1 (0.4)			

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

注) RM錠投与後、24時間以内に発現した副作用を集計。臨床検査値異常は認めなかった。

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

時 期	承認時迄の 状 況	使用成績調査の 累 計	合 計
①調査施設数	66	569	619
②調査症例数	170	2710	2880
③副作用等の発現症例数	45	149	194
④副作用等の発現件数	70	199	269
⑤副作用等の発現症例率 (③/②×100)	26.47	5.50	6.74
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率 (): %		
神経系障害	18 (10.59)	44 (1.62)	62 (2.15)
浮動性めまい	4 (2.35)	10 (0.37)	14 (0.49)
頭部不快感	-	5 (0.18)	5 (0.17)
頭痛	1 (0.59)	3 (0.11)	4 (0.14)
知覚過敏	1 (0.59)	3 (0.11)	4 (0.14)
感覚鈍麻	5 (2.94)	6 (0.22)	11 (0.38)
片頭痛	5 (2.94)	-	5 (0.17)
錯感覚	1 (0.59)	6 (0.22)	7 (0.24)
* 嗅覚錯誤	-	1 (0.04)	1 (0.03)
傾眠	5 (2.94)	13 (0.48)	18 (0.63)
緊張性頭痛	-	1 (0.04)	1 (0.03)
眼障害	3 (1.76)	1 (0.04)	4 (0.14)
* 羞明	3 (1.76)	-	3 (0.10)
* 霧視	-	1 (0.04)	1 (0.03)
心臓障害	4 (2.35)	13 (0.48)	17 (0.59)
* 第一度房室ブロック	1 (0.59)	-	1 (0.03)
動悸	3 (1.76)	13 (0.48)	16 (0.56)
血管障害	-	2 (0.07)	2 (0.07)
ほてり	-	2 (0.07)	2 (0.07)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.35)	12 (0.44)	16 (0.56)
* 息詰まり感	-	2 (0.07)	2 (0.07)
* 咳嗽	-	1 (0.04)	1 (0.03)
* 呼吸困難	-	1 (0.04)	1 (0.03)
* 過換気	1 (0.59)	-	1 (0.03)
* 鼻閉	-	1 (0.04)	1 (0.03)
* 口腔咽頭腫脹	-	1 (0.04)	1 (0.03)
咽喉刺激感	-	3 (0.11)	3 (0.10)
咽喉絞扼感	-	2 (0.07)	2 (0.07)
鼻痛	-	1 (0.04)	1 (0.03)
鼻部不快感	3 (1.76)	1 (0.04)	4 (0.14)

	口腔咽頭痛	-	1 (0.04)	1 (0.03)
胃腸障害		16 (9.41)	48 (1.77)	64 (2.22)
	上腹部痛	1 (0.59)	3 (0.11)	4 (0.14)
	下痢	1 (0.59)	-	1 (0.03)
	口内乾燥	6 (3.53)	-	6 (0.21)
	* 消化不良	1 (0.59)	1 (0.04)	2 (0.07)
	悪心	6 (3.53)	36 (1.33)	42 (1.46)
	胃不快感	2 (1.18)	1 (0.04)	3 (0.10)
	* 口内炎	-	1 (0.04)	1 (0.03)
	嘔吐	-	9 (0.33)	9 (0.31)
	心窩部不快感	-	1 (0.04)	1 (0.03)
	口の感覚鈍麻	-	3 (0.11)	3 (0.10)
	口の錯感覚	-	1 (0.04)	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害		1 (0.59)	4 (0.15)	5 (0.17)
	* 冷汗	-	1 (0.04)	1 (0.03)
	* 多汗症	1 (0.59)	-	1 (0.03)
	発疹	-	1 (0.04)	1 (0.03)
	* 顔面腫脹	-	1 (0.04)	1 (0.03)
	蕁麻疹	-	1 (0.04)	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害		5 (2.94)	9 (0.33)	14 (0.49)
	関節痛	1 (0.59)	-	1 (0.03)
	筋力低下	2 (1.18)	-	2 (0.07)
	重感	-	4 (0.15)	4 (0.14)
	* 筋骨格硬直	3 (1.76)	5 (0.18)	8 (0.28)
腎および尿路障害		1 (0.59)	2 (0.07)	3 (0.10)
	頻尿	1 (0.59)	1 (0.04)	2 (0.07)
	* 尿失禁	-	1 (0.04)	1 (0.03)
全身障害および投与局所様態		11 (6.47)	45 (1.66)	56 (1.94)
	無力症	2 (1.18)	7 (0.26)	9 (0.31)
	胸部不快感	2 (1.18)	9 (0.33)	11 (0.38)
	胸痛	-	1 (0.04)	1 (0.03)
	* 異常感	1 (0.59)	-	1 (0.03)
	異常感 ^{※注1}	-	5 (0.18)	5 (0.17)
	* 冷感	2 (1.18)	1 (0.04)	3 (0.10)
	熱感	-	2 (0.07)	2 (0.07)
	倦怠感	4 (2.35)	16 (0.59)	20 (0.69)
	疼痛	-	1 (0.04)	1 (0.03)
	* 末梢冷感	-	2 (0.07)	2 (0.07)

	* 発熱	-	1 (0.04)	1 (0.03)
	口渇 ^{※注2}	-	4 (0.15)	4 (0.14)
臨床検査		1 (0.59)	1 (0.04)	2 (0.07)
	血圧上昇	-	1 (0.04)	1 (0.03)
	* 好中球数増加	1 (0.59)	-	1 (0.03)

(MedDRA/J ver.11.1)

*：使用上の注意から予測できない副作用

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

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

(3) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等の背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

9.高齢者への投与

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

（解説）

外国の臨床試験において、高齢者（65歳以上）における薬物動態は非高齢者（18～40歳）と類似していた（「VII. 薬物動態に関する項目 1.(3) 3」の項参照）。しかし、高齢者における使用経験は少なく、安全性は確立していない。

10.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。〕

（解説）

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

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は、授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で経口投与後に乳汁中への移行が認められている。〕

（解説）

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

11.小児等への投与

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

（解説）

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

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13.過量投与

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

処置：本剤の消失半減期は約 3 時間であり、少なくとも 15 時間、あるいは症状・徴候が持続する限り患者をモニターすること。本剤に特異的な解毒薬はないので、重症中毒の場合、気道の確保・維持、適度の酸素負荷・換気、循環器系のモニタリング・対症療法を含む集中治療が望ましい。なお、血液透析・腹膜透析の効果は不明である。

（解説）

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

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

14.適用上の注意及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

適用上の注意

薬剤交付時：以下の点について指導すること。

- 1) 本剤はブリスターシートから取り出して服用すること。〔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) ブリスターシートから取り出す際には、指の腹で押し出さず、裏面の目印箇所からシートを剥がして本剤を取り出すこと。
- 3) 本剤は吸湿性を有するため、使用直前にブリスターシートから取り出すこと。

（解説）

- 1) 本剤の包装は、ブリスターシートであり、普通錠の PTP シートと同様、誤飲対策に関する注意として記載した。
- 2) 本剤は、通常の錠剤より崩壊性を高めた製剤であり、ブリスターシートの上から指の腹で強く押すと錠剤が崩れるおそれがある。本剤を取り出す際には、ミシン目に沿って折り曲げた後、ブリスターシートに表示されているように、錠剤を押さずにブリスターシートの裏面シートを剥がして取り出すこと。
- 3) 本剤は吸湿性があることから設定した。

15.その他の注意

該当する記載なし

16. その他

IX.非臨床試験に関する項目

1.一般薬理

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

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

試験項目		動物種	試験結果
一般症状および行動に及ぼす影響		マウス	1~100mg/kg (po)で影響なし。
		ラット	2~20mg/kg (iv)、10~2000mg/kg (po)で異常所見を認めた。
		イヌ	0.02~1mg/kg (iv)、1.2mg/kg (po)で異常所見を認めた。
		サル	0.003~10mg/kg (iv)で異常所見を認めたが、症状は個体、用量によって異なっていた。
中枢神経系に及ぼす影響	自発運動量に対する影響	マウス	1~30mg/kg (po)で影響なし。
	麻酔作用	ラット	1~10mg/kg (iv)、10~100mg/kg (po)で作用なし。
	痙攣誘発/抗痙攣作用	マウス	1~30mg/kg (po)で作用なし。
	痛覚に及ぼす影響	マウス	1~30mg/kg (po)で影響なし。
	体温に及ぼす影響	ラット	10~50mg/kg (iv)で体温低下。
	記憶学習能に及ぼす影響	ラット	30 mg/kg (po)で僅かに記憶力低下及び学習能力の増強。
自律神経系/平滑筋に及ぼす影響	瞬膜の電気刺激誘発反応に対する作用	ネコ	0.45 及び 0.9 mg/kg (iv)で張力増強。
	摘出回腸に対する作用(作動薬:アセチルコリン、ヒスタミン、5-HT、塩化バリウム)	モルモット (in vitro)	1 µg/mLで抗ヒスタミン作用。
循環器系に及ぼす影響	心行動態に及ぼす影響	麻酔下イヌ	1 mg/kg (iv) : 血圧、左心室収縮期圧、左心室圧最大変化量及び大腿動脈血流量の増加 並びに心拍数及び大腿動脈血管抵抗の僅かな低下。 3, 10 mg/kg (iv) : 全観察項目の低下 (心電図には影響なし)
		イヌ	0.5, 1mg/kg (iv)、1.2mg/kg(po)で血圧上昇及び心拍数増加
		サル	0.3~3mg/kg(iv)で血圧低下の後、持続的血圧上昇 (軽微)。10mg/kg (iv)で血圧低下。
呼吸器系に及ぼす影響	呼吸機能に及ぼす影響	麻酔下イヌ	1~10mg/kg (iv)で呼吸数増加と一回換気量の低下。
		麻酔下ネコ	9 mg/kg (iv)で一回換気量及び毎分換気量の低下。
消化器系に及ぼす影響	胃腸管内輸送能に及ぼす影響	マウス	1~30mg/kg (po)で影響なし。
	胃酸分泌能に及ぼす影響	ラット	1~30mg/kg (id)で影響なし。
腎機能	尿量、尿中ナトリウム・カリウム・塩素イオンおよび pH に及ぼす影響	ラット	30 mg/kg (po)で尿量及び尿中ナトリウムイオン濃度の減少。

2.毒性

(1)単回投与毒性

概略致死量 (mg/kg)

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

[— ; 測定データなし]

(2)反復投与毒性

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

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

無毒性量 (mg/kg/日)

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

[— ; 測定データなし]

(3)生殖発生毒性

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

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

(4)その他の特殊毒性

1)変異原性

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

2)がん原性

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

以上から、本薬がヒトにおいてがん原性を示す可能性は極めて低いと考えられた。

3)依存性

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

4)抗原性

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

5)口腔粘膜および食道粘膜に対する局所刺激性

RM 錠は服用後口腔内で速やかに崩壊することから、口腔粘膜および食道粘膜に対する局所刺激性についての検討を行った。その結果、本薬が口腔粘膜および食道粘膜に対し局所刺激性を示す可能性は低いものと考えられた。

X.取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

1.有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

外箱及びブリスター包装に表示の使用期限内に使用すること。

2.貯法・保存条件

室温保存

吸湿注意（吸湿性を有するのでブリスター包装のまま保存すること）

3.薬剤取扱い上の注意点

<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）

4承認条件

該当しない

5.包装

12錠、120錠

6.同一成分・同効薬

同一成分薬：ゾーミッグ錠 2.5mg

同効薬：コハク酸スマトリプタン，臭化水素酸エレクトリプタン，安息香酸リザトリプタン

7.国際誕生年月日

1997年3月7日

8.製造・輸入承認年月日・承認番号

製造・輸入承認年月日：2002年3月15日

承認番号：21400AMY00136

9.薬価基準収載年月日

2002年6月14日

10.効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ゾーミッグ RM 錠 2.5mg

2011年3月25日

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

12.再審査期間

再審査期間満了日：2009年6月19日（終了）

13.長期投与の可否

該当しない

14.厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2160004F2023

15.保険給付上の注意

XI.文献

1.引用文献

- 1)社内資料 無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験 (2002)
- 2)Dowson, A.J. et al. : Cephalalgia, 22, 101(2002)
- 3)社内資料 国内第Ⅱ相臨床試験(2001)
- 4)Rapoport, A. M. et al. : Neurology, 49, 1210(1997)
- 5)社内資料 国内第Ⅰ相単回投与試験(2001)
- 6)社内資料 国内第Ⅰ相反復投与試験(2001)
- 7)Seaber, E. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. , 41,141(1996)
- 8)Dixon, R. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. , 43, 273(1997)
- 9)社内資料 日本人と欧米人の薬物動態比較試験(2001)
- 10)社内資料 欧米の初期第Ⅱ相用量反応試験(2001)
- 11)Dahlöf, C. et al : Eur.J.Neurology, 5, 535(1998)
- 12)Solomon, G. D. et al. : Neurology, 49, 1219(1997)
- 13)Tepper, S. J. et al. : Curr. Med. Res. Opin., 15 (4), 254(1999)
- 14)Peck, R.W. et al. : Clin.Pharmacol.Ther. , 63, 342(1998)
- 15)Dixon, R. et al. : J.Clin.Pharmacol. , 38, 694(1998)
- 16)Gillotin, C. et al. : Int.J.Clin.Pharmacol.Ther. , 35(11), 522(1997)
- 17)Smith, D.A. et al. : J.Clin.Pharmacol.Ther. , 38, 685(1998)
- 18)Martin, G. R. et al. : Br. J. Pharmacol., 121, 157(1997)
- 19)社内資料 183C91(ゾルミトリプタンのN-脱メチル体)の受容体選択性(2001)
- 20)MacLennan, S. J. et al. : Eur. J. Pharmacol., 361, 191(1998)
- 21)Goadsby, P. J. et al. : Headache, 34, 394(1994)
- 22)社内資料 麻酔下モルモットにおける神経因性血漿蛋白漏出に対する作用(2001)
- 23)Goadsby, P. J. et al. : Cephalalgia, 17, 153(1997)
- 24)Goadsby, P. J. et al. : Pain, 67, 355(1996)
- 25)Seaber, E. J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 46, 433(1998)
- 26)Dixon, R. M. et al. : Cephalalgia, 17, 639(1997)
- 27)Rolan, P. : Cephalalgia, 17 (Suppl 18), 21(1997)
- 28)Dixon, R. et al. : Clin.Drug Invest., 15(6), 515(1998)
- 29)Smith, D. A. et al. : Int. J. Clin.Pharmacol.Ther., 36 (6), 301(1998)
- 30)Peck, R. W. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 44, 595(1997)
- 31)Seaber, E. J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 53, 229(1997)
- 32)International Headache Society 2018 : Cephalalgia. 2018 ; 38 : 1-211

2.その他の参考文献

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

国名	販売名	承認（許可）年月日	有効成分含量（1錠中）	効能・効果	用法・用量
スウェーデン [#]	Zomig Rapimelt	1999年6月17日	2.5 mg	前兆を伴う又は伴わない片頭痛の急性期治療	<ul style="list-style-type: none"> 推奨用量：2.5 mg 症状の持続時^{*1}又は24時間以内の再発時：2回目を服用（但し、1回目の服用から2時間以上あける） 増量：2.5 mg で十分な効果が得られない場合、次回発作時からは5 mg の服用が可能
ドイツ [#]	Ascotop Schmelztabletten	1999年11月25日	2.5 mg		
フランス	Zomigoro	2000年1月31日	2.5 mg	片頭痛の頭痛発作時の治療	<ul style="list-style-type: none"> 24時間以内の総投与量：10 mg^{*2} 投与1時間以内に有意な効果が現れる
米国	Zomig -ZMT	2001年2月13日	2.5 mg	前兆を伴う又は伴わない片頭痛の急性期治療	<ul style="list-style-type: none"> 発作中のいつの時点の服用でも効果は同等だが、片頭痛発作の開始後早期の服用が望ましい
		2001年9月17日	5 mg		
英国	Zomig Rapimelt	2001年6月20日	2.5 mg		<ul style="list-style-type: none"> *1：英国 *2：英国は15 mg

#：欧州相互認証制度による承認（許可）

なお、本邦における効能または効果、用法および用量は以下のとおりである。

[効能・効果]

片頭痛

[用法・用量]

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

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

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

ただし、1日の総投与量を10 mg 以内とすること。

XIII.備考

その他関連資料

特になし

