

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 2013 に準拠して作成

5-HT_{1B/1D} 受容体作動型片頭痛治療剤

マクサルト[®]錠10mg

マクサルトRPD[®]錠10mg

〈リザトリプタン安息香酸塩錠・口腔内崩壊錠〉

Maxalt[®]

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(JAN) 洋名：Rizatriptan Benzoate(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造・輸入承認年月日：2003年7月17日 薬価基準収載年月日：2003年9月12日 発売年月日：2003年9月24日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）元：杏林製薬株式会社 販売元：エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 FAX 03-5229-0720 https://www.eisai.co.jp

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。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

I F利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F は「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F 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 I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

【I F の様式】

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【I F の作成】

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【I F の発行】

- ①「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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薬剤師等自らが内容を充実させ、I F 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、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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

I F を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	2	
2. 一般名	2	
3. 構造式又は示性式	2	
4. 分子式及び分子量	2	
5. 化学名（命名法）	2	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	
7. CAS登録番号	2	
III. 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	3	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	
3. 有効成分の確認試験法	4	
4. 有効成分の定量法	4	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	5	
2. 製剤の組成	5	
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	
7. 溶出性	7	
8. 生物学的試験法	7	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	
11. 力価	8	
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	
14. その他	8	
V. 治療に関する項目		
[参考]国際頭痛学会による片頭痛の分類	9	
国際頭痛学会による片頭痛診断基準	10	
1. 効能又は効果	12	
2. 用法及び用量	15	
3. 臨床成績	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	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	24	
2. 薬物速度論的パラメータ	29	
3. 吸収	29	
4. 分布	30	
5. 代謝	30	
6. 排泄	32	
7. トランスポーターに関する情報	32	
8. 透析等による除去率	33	
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	34	
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	34	
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	36	
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	36	
5. 慎重投与内容とその理由	36	
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	38	
7. 相互作用	39	
8. 副作用	41	
9. 高齢者への投与	46	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	46	
11. 小児等への投与	47	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	47	
13. 過量投与	47	
14. 適用上の注意	47	
15. その他の注意	47	
16. その他	47	
IX. 非臨床試験に関する項目		
1. 薬理試験	48	
2. 毒性試験	49	
X. 管理的事項に関する項目		
1. 規制区分	51	
2. 有効期間又は使用期限	51	
3. 貯法・保存条件	51	
4. 薬剤取扱い上の注意点	51	
5. 承認条件等	51	
6. 包装	51	
7. 容器の材質	51	
8. 同一成分・同効薬	51	
9. 国際誕生年月日	51	
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	52	
11. 薬価基準収載年月日	52	
12. 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	52	
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	52	
14. 再審査期間	52	
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	52	
16. 各種コード	52	
17. 保険給付上の注意	52	
XI. 文献		
1. 引用文献	53	
2. その他の参考文献	53	
XII. 参考資料		
1. 主な外国での発売状況	54	
2. 海外における臨床支援情報	58	
XIII. 備考		
その他の関連資料	60	

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。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (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。（p. 19 参照）
- (2) 速やかに頭痛を改善する。（p. 16～18 参照）
- (3) 優れた頭痛消失率を示す。（p. 16～18 参照）
- (4) 日常生活を妨げる随伴症状を改善する。（p. 16～18 参照）
- (5) RPD 錠（口腔内崩壊錠）は片頭痛発作時に場所を選ばず、直ぐに服用できる。
- (6) 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）
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）、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。（p. 41～42 参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：マクスルト[®]錠 10 mg
マクスルト RPD[®]錠 10 mg

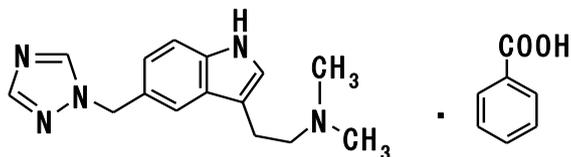
(2) 洋名：Maxalt[®] Tablets 10 mg
Maxalt RPD[®] Tablets 10 mg

(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 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）

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

7. CAS 登録番号

145202-66-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(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) 溶解度とpHの関係 (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

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

旋光性 : 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 °C/60%RH	二重ポリエチレン袋/ ファイバードラム*	36 ヶ月	1. 外観 2. 類縁物質	変化なし。
加速試験	40 °C/75%RH		6 ヶ月	3. 水分 4. 定量	
苛酷試験	温度 80 °C	栓付褐色容器	12 週	1. 外観 2. 類縁物質 3. 水分 4. 定量	脱メチル体が微量検出された(規格値以下)。 他は変化なし。
	湿度 25 °C/90%RH	開栓透明ガラス容器	4 週	4. 定量 5. 溶液の色 6. 濁度	変化なし。
	光 白色蛍光灯 UV 灯(254nm)	透明ガラス容器	180 万 lx・hr	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)。 他は変化なし。

* : 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 °C, 10 分間) ・ 温度 (80 °C, 12 週間) ・ 湿度 (25 °C/90%RH, 4 週間) ・ 光線照射 (180 万 lx・hr)

水溶液 : 酸性 (0.1 mol/L 塩酸溶液) ・ 塩基性 (0.1 mol/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

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。

4. 有効成分の定量法

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 : 280 nm)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形 識別コード	外 形			性状
		表	裏	側面	
マクサルト錠 10 mg	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			
マクサルト RPD 錠 10 mg	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			

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

マクサルト錠 10 mg : MSD267

マクサルト RPD 錠 10 mg : なし

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

マクサルト錠 10 mg : 1 錠中にリザトリプタン安息香酸塩 14.53 mg (リザトリプタンとして 10 mg) 含有

マクサルト RPD 錠 10 mg : 1 錠中にリザトリプタン安息香酸塩 14.53 mg (リザトリプタンとして 10 mg) 含有

(2) 添加物

1) マクサルト錠 10 mg

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

2) マクサルト RPD 錠 10 mg

アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、ゼラチン、D-マンニトール、グリシン、香料

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) マクスルト錠 10 mg

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 ヶ月	1. 性状 2. 溶出試験	変化なし。
加速試験	30 °C/60%RH/暗所	PTP 包装	36 ヶ月	3. 定量法 4. 純度試験 (類縁物質)	変化なし。
	40 °C/75%RH/暗所	PTP 包装	6 ヶ月		
苛酷試験	温度 60 °C/暗所	無包装	3 ヶ月	1. 性状 2. 確認試験 3. 溶出試験 4. 定量法 5. 純度試験 (類縁物質) 6. 水分 7. 錠剤硬度	水分の低下を認めた。 他は変化なし。
	湿度 25 °C/85%RH/ 暗所	無包装	4 週間		水分のわずかな増加及び錠剤硬度の低下を認めた。他は変化なし。
		PTP 包装			変化なし。
光 D65 蛍光ランプ (2,500 lx)	無包装	162 万 lx・hr (27 日間)	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。 他は変化なし。		

(2) マクスルト RPD 錠 10 mg

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	アルミ袋包装 ^{*1}	36 ヶ月	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。他は変化なし。
加速試験	30 °C/60%RH/暗所	アルミ袋包装 ^{*1}	36 ヶ月	3. 溶出試験 4. 直径 5. 定量法	N-酸化体、4 級塩体のわずかな増加(規格値以下)を認めた。他は変化なし。
	40 °C/75%RH/暗所	アルミ袋包装 ^{*1}	6 ヶ月		
苛酷試験	温度 50 °C/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。他は変化なし。
	湿度 25 °C/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。
		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。他は変化なし。
	アルミ袋包装 ^{*1}	変化なし。			
光 D65 蛍光ランプ (2,000 lx・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。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。他は変化なし。		
			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。他は変化なし。	

*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

IV. 製剤に関する項目

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

(1) マクサルト錠 10 mg

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、50 rpm

試験液、水

結果: 15 分間の溶出率は、平均 94%であった。

(2) マクサルト RPD 錠 10 mg

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、50 rpm

試験液、水

結果: 5 分間の溶出率は、ほぼ 100%であった。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) マクサルト錠 10 mg

赤外吸収スペクトル測定法 (ペースト法)

リザトリブタン安息香酸塩標準品と同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) マクサルト RPD 錠 10 mg

薄層クロマトグラフィー

試料溶液から得た主スポット及び標準溶液のリザトリブタンの R_f 値 (0.4) は等しい。

10. 製剤中の有効成分の定量法

(1) マクサルト錠 10 mg

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オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相: リン酸二水素カリウム、1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム及び液体クロマトグラフ用アセトニトリルを用いた。

検出: 紫外吸光光度計 (測定波長: 226 nm)

(2) マクサルト RPD 錠 10 mg

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オクチルシリル化シリカゲル

移動相: リン酸二水素カリウム、1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム及び液体クロマトグラフ用アセトニトリルを用いた。

検出: 紫外吸光光度計 (測定波長: 226 nm)

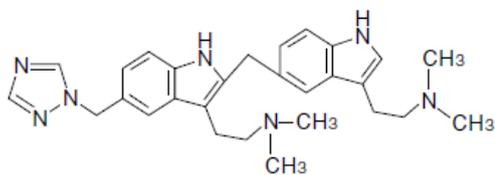
IV. 製剤に関する項目

1 1. カ価

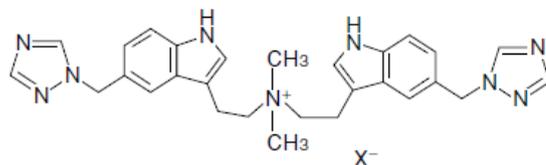
該当しない

1 2. 混入する可能性のある夾雑物

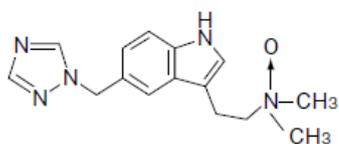
混入する可能性のある化合物及び分解物



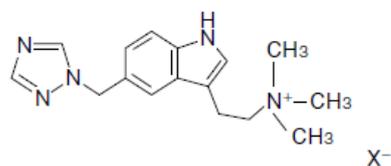
化合物A



4級アンモニウム塩二量体



N-オキシド体



4級塩体

1 3. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

1 4. その他

特になし

V. 治療に関する項目

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)

2004年、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)共訳による国際頭痛分類 第2版(ICHD-II)が発刊されたので、参考までに記載する。

国際頭痛学会による片頭痛の分類^{注)}

1.1 前兆のない片頭痛	1.4 網膜片頭痛
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	1.5 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
1.3 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	1.6 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

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

V. 治療に関する項目

国際頭痛学会による片頭痛診断基準^{注)} (臨床試験実施時)

前兆を伴わない片頭痛

- A : 次の B-D を満足する発作が 5 回以上ある。
- B : 頭痛発作が 4-72 時間持続する。
- C : 次のうち、少なくとも 2 項目を満たす。
1. 片側性頭痛
 2. 拍動性頭痛
 3. 中等-強度の痛み(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。

前兆を伴う片頭痛

- A : 次の B を満足する発作が 2 回以上ある。
- B : 次の 4 項目のうち、3 項目を満たす。
1. 一過性の前兆があり、脳皮質あるいは脳幹の局所神経症状と考えられる。
 2. 前兆は 4 分以上にわたり進展し、2 種類以上の前兆が連続して生じてもよい。
 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)

V. 治療に関する項目

2004年、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)共訳による国際頭痛分類 第2版(ICHD-II)が発刊されたので、参考までに記載する。

国際頭痛学会による片頭痛診断基準^{注)}

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を伴うもの
 - 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

V. 治療に関する項目

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。

- 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]

(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)]

V. 治療に関する項目

〈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]

(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

V. 治療に関する項目

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

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）はとまわらない
 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

V. 治療に関する項目

2. 用法及び用量

通常、成人にはリザトリプタンとして1回10 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20 mg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。

〔解説〕

〔初回投与量:10 mg〕

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10 mg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10 mgと設定した。

〔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10 mg(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10 mgを追加投与した。

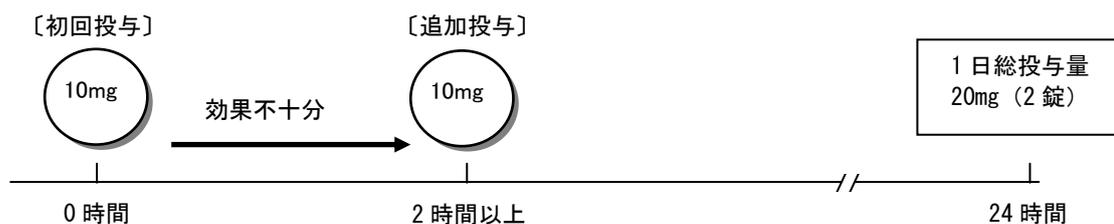
本剤10 mg投与2時間後の頭痛改善率は70.8%(322例/455例)で、プラセボ投与時の改善率35.1%(106例/302例)より有意に改善した(p<0.001)。

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30 mg(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20 mg(2錠)と設定した。

次回発作での投与方法



用法・用量に関連する使用上の注意

〔解説〕

- (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。

- (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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

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10 mg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10 mg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)

(3) 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）2.5 mg、5 mg、7.5 mg及び10 mgを単回投与した結果、5 mg投与の2例及び5 mg食後投与の1例に軽度の眠気が、また10 mg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10 mg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。

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10 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20 mg以内とする。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験

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 5 mg 錠又は 10 mg 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 5 mg 群では 40% (2/5)、80% (4/5)、60% (3/5)、10 mg 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 5 mg 群で 60% (3/5)、10 mg 群で 100% (8/8) であった。

10 mg 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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

片頭痛患者 115 例を対象に、リザトリプタン 2.5 mg 錠、5 mg 錠及び 10 mg 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、再発時の頭痛の程度、患者の印象、追加頓用薬服用率、服薬 4 時間後の頭痛改善率及び頭痛消失率において用量と相関関係が認められ、2.5 mg 群より 5 mg 群及び 10 mg 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、10 mg 群が 5 mg 群より数値的にまさっていた。

また、「安全性に問題なし」と判定された安全率は 75.7–79.5% 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。

2) 比較試験

片頭痛患者 140 例を対象に、リザトリプタン 10 mg 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 10 mg 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 $p < 0.025$ ）。また、「安全性に問題なし」と判定された安全率はプラセボ群が有意（リザトリプタン 10 mg 群 68.1%、プラセボ群 84.5%）であった。リザトリプタン 10 mg 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。

3) 安全性試験

片頭痛患者 42 例を対象に、リザトリプタン 10 mg 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。

副作用として傾眠、浮動性めまい、倦怠感等が発現したが、リザトリプタンの長期間投与により、副作用の種類、程度及び発現頻度に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 例のみであった。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

[外国での臨床試験成績]

①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 5 mg 錠、10 mg 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 5 mg 群が 62.4%（285/457）、10 mg 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（ $p < 0.001$ ）。

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 5 mg 及び 10 mg は片頭痛及び片頭痛の再発治療に有用性が確認された。 (①)

[Teall, J. et al.: Headache, 38, 281(1998)]

②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 10 mg 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 10 mg 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（ $p < 0.001$ ）。

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)

[Kramer, M.S. et al.: Neurology, 51(3), 773(1998)]

③比較試験

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 5 mg 錠、10 mg 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 5 mg 群が 60.4%（99/164）、リザトリプタン 10 mg 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（ $p < 0.001$ ）。

副作用発現率は 5 mg 群が 27.4%（45/164）、10 mg 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。 (③)

[Hansen, P.T. et al.: Headache, 38, 748(1998)]

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

該当しない

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

スマトリプタンコハク酸塩、ゾルミトリプタン、エレクトリプタン臭化水素酸塩、エルゴタミン酒石酸塩、ロメリジン塩酸塩、ナラトリプタン塩酸塩

2. 薬理作用

(1)作用部位・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。(④⑤⑥⑦⑧⑨)

1)各種受容体等への結合特性

①5-HT受容体結合試験

リザトリプタンは、ヒト及びブタの脳の5-HT_{1B/1D}受容体、ヒトクローン5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対して、高い親和性を示した。

ブタ及びヒトの脳組織において、リザトリプタンの5-HT_{1A}受容体に対する親和性は低く、5-HT_{1B/1D}受容体に対する親和性の約1/20-1/40であった。

②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。

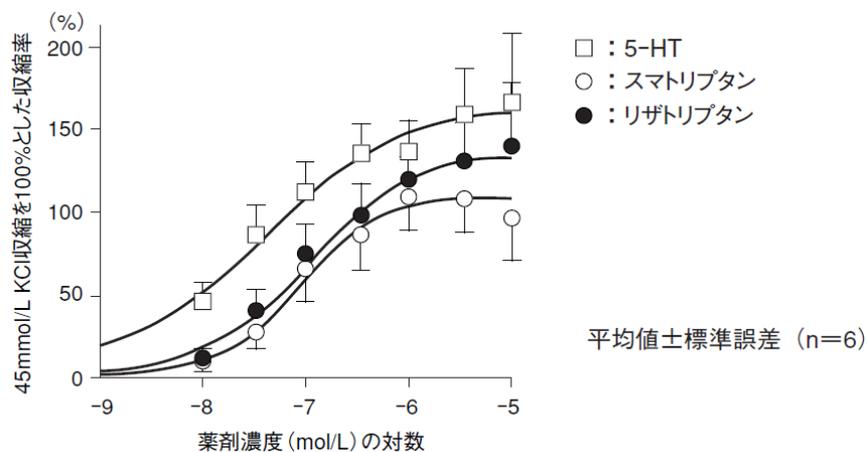
試験に用いた薬剤濃度（10⁻⁹、10⁻⁷もしくは10⁻⁵ mol/L）における放射性リガンド結合が50%以上阻害されれば活性を有すると定義した。その結果、最高濃度の10⁻⁵ mol/LのみでムスカリンM₁受容体に対して50%を超える結合阻害を、またヒスタミンH₁受容体及びムスカリンM₂受容体に対して50%に近い阻害を示しただけであった。これらの結果から、リザトリプタンの5-HT_{1B/1D}受容体に対する選択性が確認された。

VI. 薬効薬理に関する項目

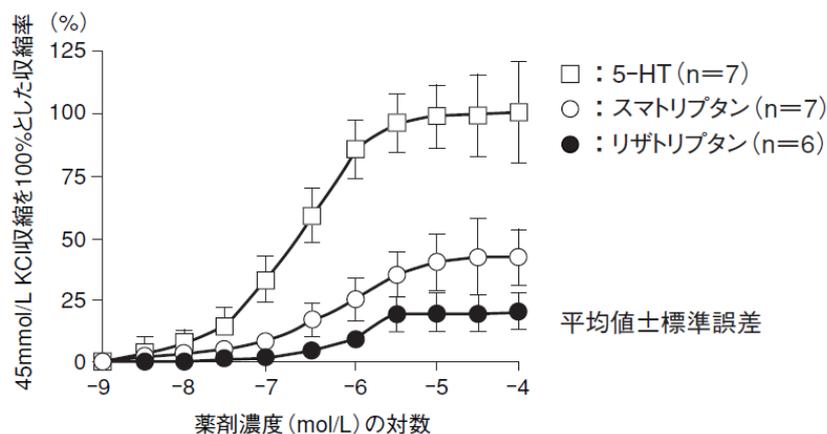
(2) 薬効を裏付ける試験成績

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} – 10^{-5} mol/L) 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。 (④⑤⑥⑦)



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

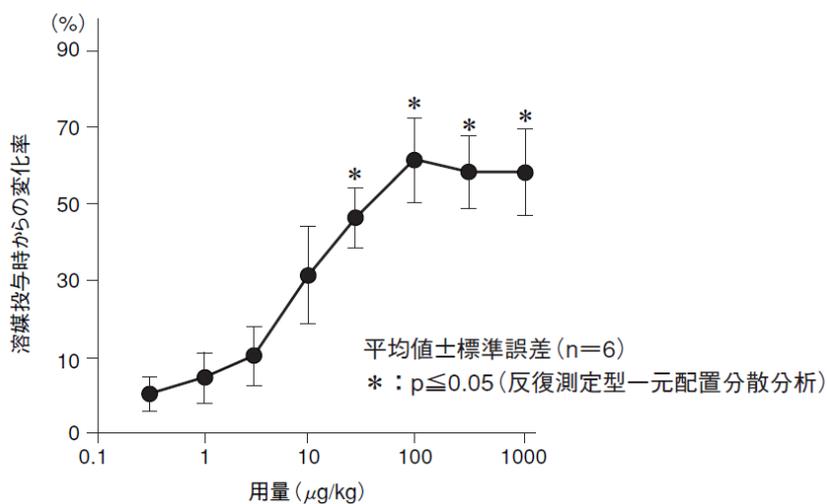
VI. 薬効薬理に関する項目

2) 麻酔動物の血管床に対する作用

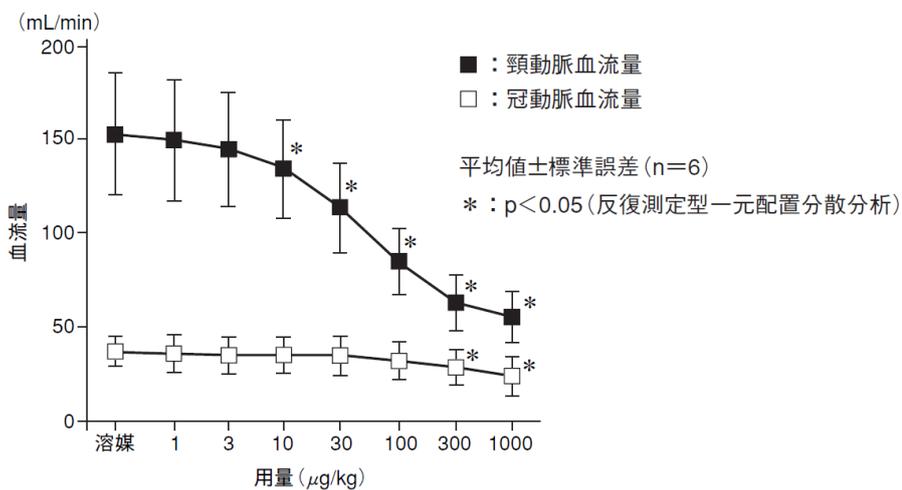
麻酔したフェレットに静脈内投与 (0.3–1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) すると、血圧には影響を与えずに、用量依存的な頸動脈血管抵抗の上昇が認められた。

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 (30–1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 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

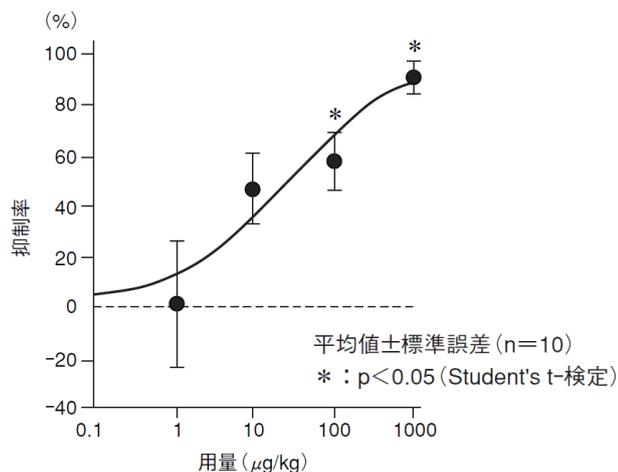


麻酔イヌにおけるリザトリプタンの頸動脈及び冠動脈回流量への影響

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)

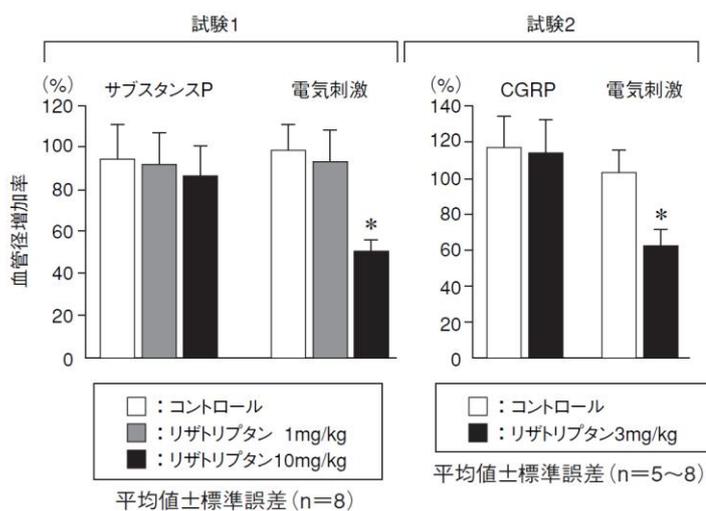


麻酔ラットにおける三叉神経節電気刺激による神経性の血漿漏出に対する
リザトリプタンの用量依存的な作用

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 (1-10 mg/kg) すると、血管周囲神経電気刺激による硬膜血管拡張を、3 mg/kg以上で抑制した。 (8)

この結果からリザトリプタンが神経終末の接合部前部受容体に作用して、サブスタンスP等の血管拡張性ペプチドの放出を抑制することが示唆された。



* : p < 0.05 (Paired t-検定)

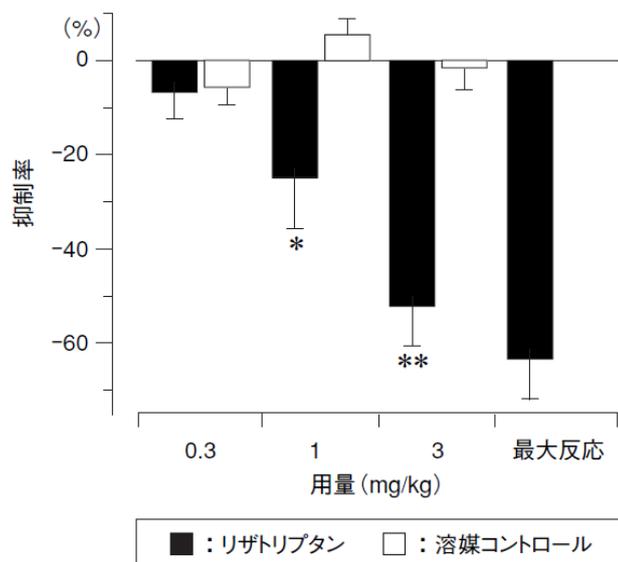
リザトリプタンの脳硬膜血管拡張に対する作用

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（0.3–3 mg/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、1 mg/kg以上で用量依存的に抑制した。 (9)

この結果からリザトリプタンが血液脳関門を通過し、中枢への痛覚神経伝達を抑制することが示唆された。



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3 mg/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・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

健康成人にリザトリプタン 10 mg 錠及び 10 mg RPD 錠（口腔内崩壊錠）を空腹時単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は 1.0 及び 1.3 時間後に、活性代謝物である *N*-脱メチル体の血漿中濃度は 1.6 及び 1.8 時間後に最高値に達した。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

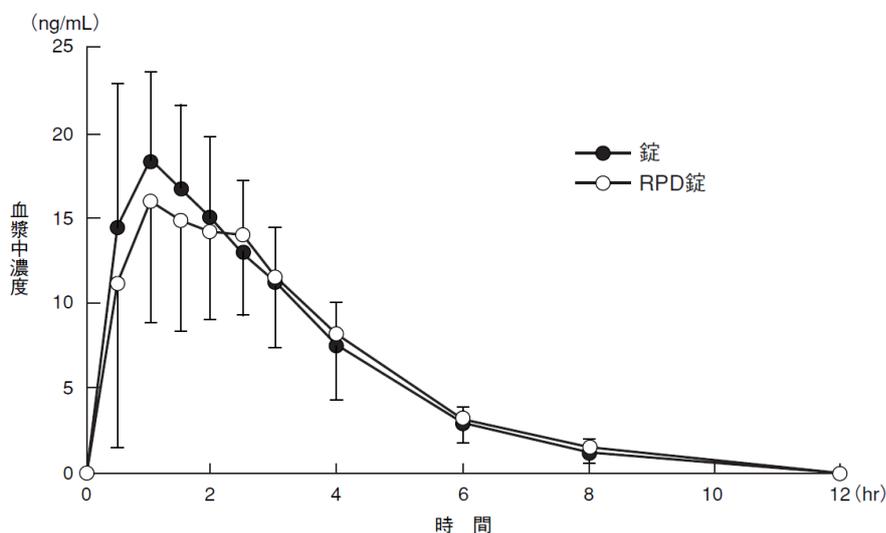
① 単回投与

健康成人にリザトリプタン 10 mg 錠又は 10 mg RPD 錠を空腹時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→∞} は、リザトリプタンの 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→∞} (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)



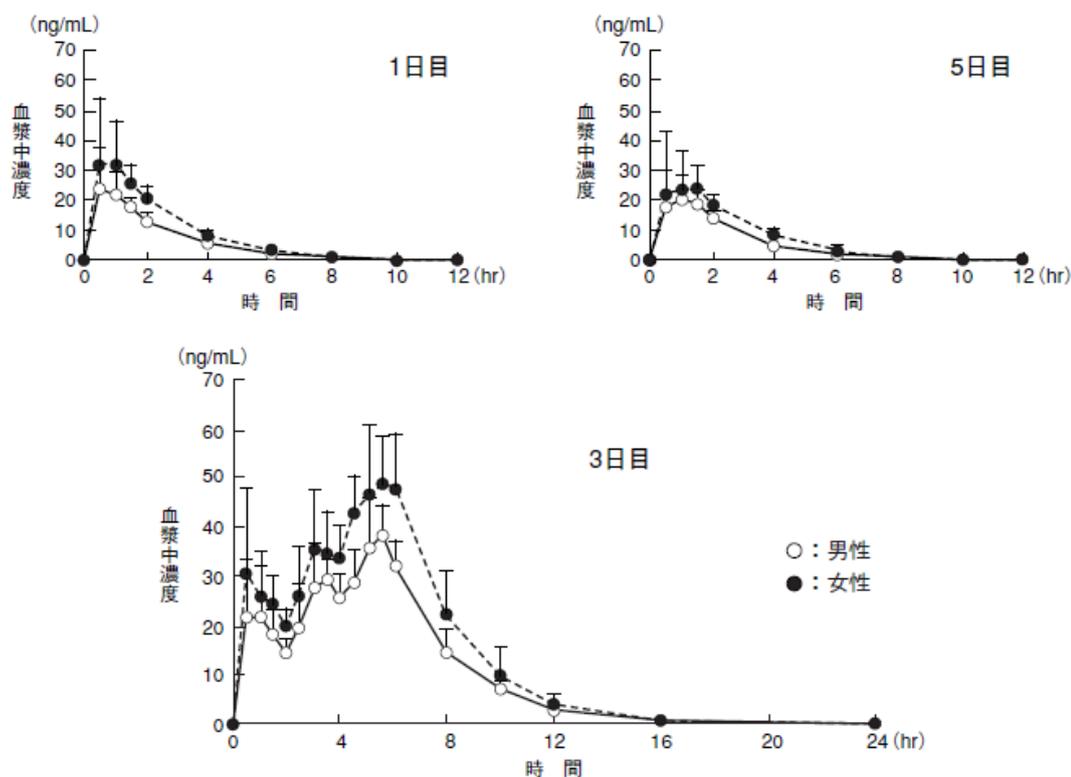
健康成人におけるリザトリプタン 10 mg 単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移

(平均±標準偏差、n=16)

VII. 薬物動態に関する項目

②反復投与

健康成人にリザトリプタン 10 mg 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とき、5 日目の未変化体の血漿中薬物動態パラメータは 1 日目に比べほとんど差はなく、蓄積性は認められなかった。



(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 10 mg 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食事の影響

健康成人にリザトリプタンカプセル剤 5 mg を空腹時及び食後に単回経口投与した結果、食後投与時の未変化体の $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 及び C_{max} は空腹時に比べ、いずれも有意に変化しなかった。

食後投与時の未変化体及び *N*-脱メチル体の C_{max} 、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 及び $t_{1/2}$ は空腹時に比べ有意差は認められなかった。また、未変化体の T_{max} に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。*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。

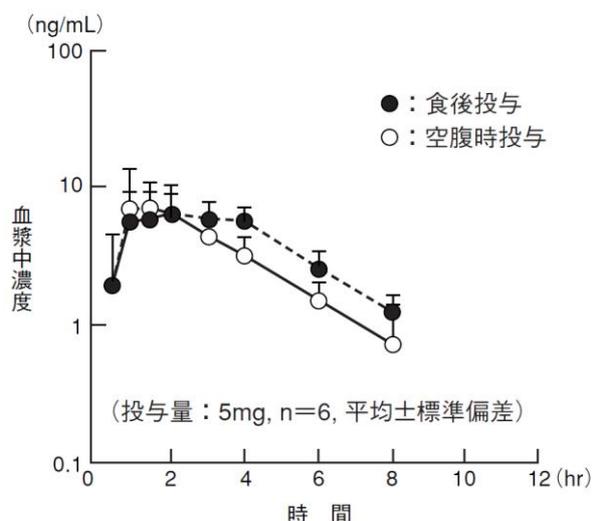
健康成人におけるリザトリプタン空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	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*±1.1	1.5 ^a ±0.3	6.2 ^a ±1.2

投与量:5 mg, 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)

VII. 薬物動態に関する項目



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

④リザトリプタン 10 mg 錠の薬物動態

日本人健康成人にリザトリプタン 10 mg 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 10 mg 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、160 ng・hr/mL、男性：127 ng・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。

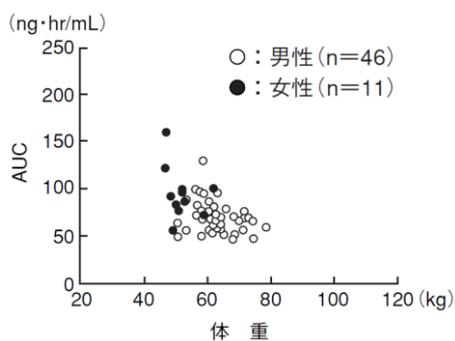
なお、高値を示した被験者のうち、有害事象が認められた被験者は日本人 1 例（めまい及び左後頭部痛）、外国人 1 例（頭痛及び錯覚感）であったが、いずれも軽度で処置することなく回復した。

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

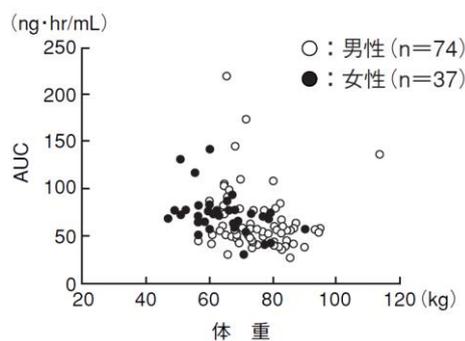
試験	被験者数	AUC (ng・hr/mL)	AUC (ng・hr/mL) の範囲
1	22	81.6 ± 25.3	50.7–160
2	16	68.5 ± 17.7	48.2–98.9
3	19	72.7 ± 16.4	55.7–129

平均±標準偏差

<日本人>



<外国人>



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

VII. 薬物動態に関する項目

2) 高齢者（外国人）

健康高齢者（65-77歳）にリザトリプタン 10 mg 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加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 (CLr) は 197.1 mL/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。
(10)

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
CLr (mL/min)	197.1	293.8 ^a	0.67
尿中排泄率 (%)	9.3	12.7 ^a	0.73

a : n=30

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 5 mg 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ンクリアランスに基づき 3 群（I 群:30-60, II 群:10-<30, III 群:<10 mL/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、2 mg 単回静脈内投与後の血漿クリアランス (CLp) 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 (CLr) はクレアチ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)	CLp (mL/min)	CLr (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) 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 5 mg 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。

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

VII. 薬物動態に関する項目

5) 相互作用（健康成人：外国人）

① プロプラノロール塩酸塩

プロプラノロール塩酸塩 120 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、7.5 日間経口投与し、7 及び 8 日目にリザトリプタン 10 mg 又はプラセボを経口投与した。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 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ が 1.7 倍、 C_{max} が 1.8 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 60 mg、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。 (11)

② MAO 阻害剤

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）150 mg 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 10 mg 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 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 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。 (12)

③ セロトニン再取り込み阻害剤

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 日目にリザトリプタン 10 mg 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。 (13)

④ 経口避妊薬

経口避妊薬（ORTHO-NOVUM 1/35）とリザトリプタン 10 mg（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。 (14)

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 10 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 20 mg 以内とする。」である。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

(3) 臨床試験で確認された血中濃度、1) 健康成人、③ 食事の影響 参照

2) 併用薬の影響

(3) 臨床試験で確認された血中濃度、5) 相互作用（健康成人：外国人）、VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用 参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 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 10 mg では 45% (n=12)、RPD 錠 10 mg では 48% (n=12) であった。

(4) 消失速度定数

健康成人 16 例にリザトリプタン 10 mg 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。

錠 10 mg : 0.430 hr⁻¹

RPD 錠 10 mg : 0.413 hr⁻¹

(5) クリアランス

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

(6) 分布容積

健康成人（外国人）74 例にリザトリプタン 1-4 mg 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 127 L であった。

(7) 血漿蛋白結合率

リザトリプタン（濃度範囲 50-5000 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 [¹⁴C]リザトリプタンの蛋白結合率

[¹⁴ 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 ± 標準偏差、n=3)

3. 吸収

(1) 吸収部位、吸収率

消化管吸収率

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。

(15)

(2) 口腔粘膜からの吸収

健康成人にリザトリプタン 10 mg 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 ± 4.4% であった。口腔粘膜吸収時の AUC₀₋₂₄ に対する経口投与時の AUC₀₋₂₄ で与えられる相対的生物学的利用率は 1.9 ± 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。

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

[参考]

ラットに ^{14}C リザトリプタン 3 mg/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 100 mg/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。100 mg/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。

2 mg/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 100 mg/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、100 mg/kg 投与時で各々、18.13 及び 2.82 $\mu\text{g/mL}$ であり、2 mg/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

血液・血漿分配比

^{14}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。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 血漿中の代謝物

健康成人 (外国人) にリザトリプタン 10 mg 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

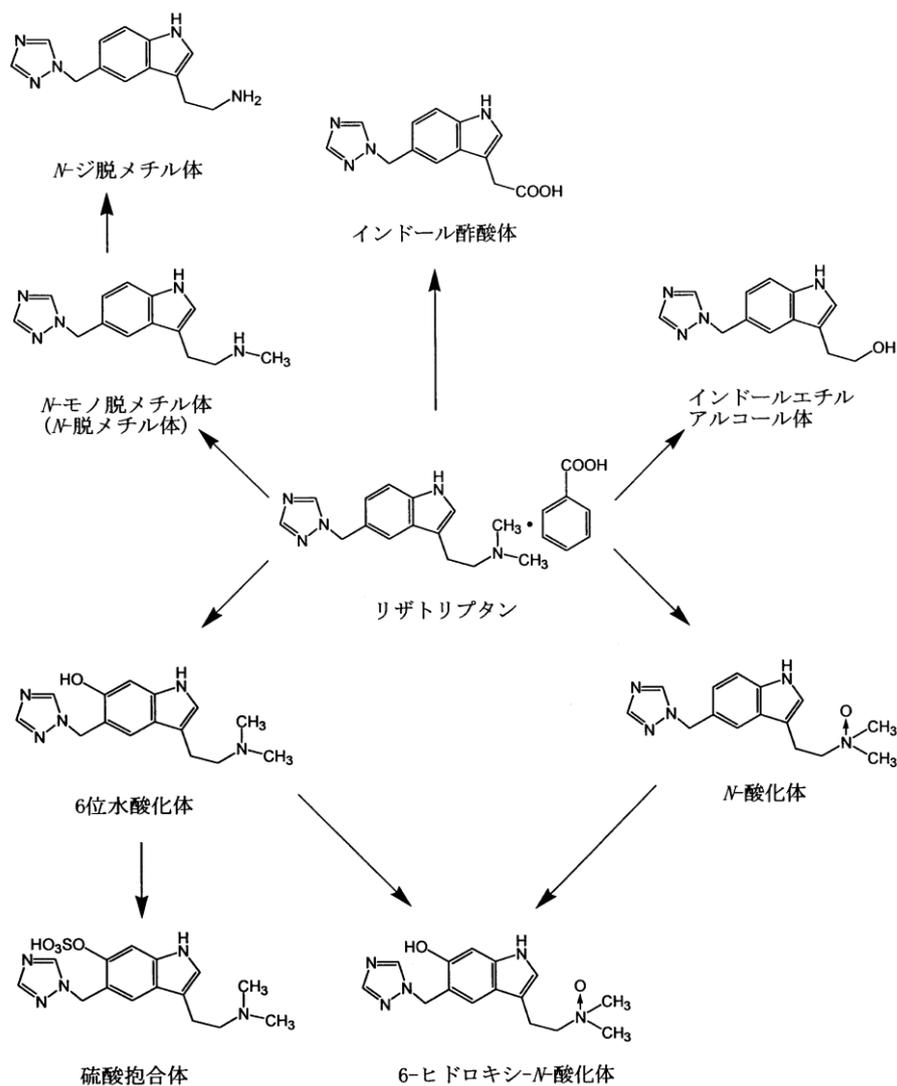
健康成人 (外国人) に ^{14}C リザトリプタン 10 mg を単回経口投与後、尿中の代謝物を検討した。単回投与後ではインドール酢酸体及び未変化体が主として存在した。*N*-酸化体、*N*-脱メチル体及び硫酸抱合体は、それぞれ尿中総放射能の 5% 未満であった。

[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。

VII. 薬物動態に関する項目



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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 ($K_i = 1400 \text{ nmol/L}$)。

(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 10 mg 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比率

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。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

健康成人にリザトリプタン 10 mg 錠又は 10 mg 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。

VII. 薬物動態に関する項目

N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

剤形	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0→∞} (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)

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

1) 尿中排泄 (単回投与)

健康成人にリザトリプタン 10 mg 錠又は 10 mg RPD 錠を空腹時単回経口投与し、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。

2) 尿中排泄 (反復投与)

健康成人にリザトリプタン 10 mg 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。

3) 尿中及び糞中排泄

健康成人(外国人)に空腹時 [¹⁴C] リザトリプタン 3 mg を単回静脈内投与又は 10 mg 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 (CLr) は 349 mL/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。

[¹⁴C] 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

(2) 排泄率

(1) 排泄部位及び経路 参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

8. 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

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

(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）

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]

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) 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-5. 慎重投与(1)、VIII-6. 重要な基本的注意(2)、VIII-8-(2). 重大な副作用(2)を参照）

(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-5. 慎重投与(4)を参照）

(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

(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 10 mg 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-5. 慎重投与(6)を参照)

(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。]

[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-1-(3)-4) . 肝機能障害患者（外国人）を参照)

(7) 血液透析中の患者 [「薬物動態」の項参照]

[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-8-(2). 血液透析を参照)

(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]

[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を参照)

(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]

[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) 150 mg 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 10 mg 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。

(VIII-7-(1). 併用禁忌とその理由を参照)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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〕

〔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-(3)-5). 相互作用、Ⅷ-7-(1). 併用禁忌とその理由を参照)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

(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。

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。

〔解説〕

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

(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。

〔解説〕

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

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〕

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（冠動脈攣縮）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(2)を参照)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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）

[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。

（VIII-2. 禁忌内容とその理由(6)を参照）

(3) 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。〕

[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-(2). 重大な副作用と初期症状 4)を参照）

(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]

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(3)を参照）

(5) 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〔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。〕

[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。

外国で類薬によりウォルフ・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-(2). 重大な副作用 3)を参照）

(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。〕

[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 10 mg 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(5)を参照）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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。

[解説]

RPD錠は水1滴でも瞬時に崩壊する製剤であり、リザトリプタン安息香酸塩の水に対する溶解度は50 mg/mL以上である。また、本剤には付着性のある添加剤は含まれておらず、仮に、唾液の少ない患者が臥位で水なしで服用しても、薬剤が消化管に付着して潰瘍を形成する可能性はほとんどないと思われる。また、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。

健康成人にRPD錠10 mg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 $89.1 \pm 4.4\%$ である。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。

(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。

[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%)、繰り返し発作試験で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。

*：10-40 mg投与（他は5、10 mg投与） **：平均治療発作数は5 mg、10 mgで19-29回

(Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由(2)を参照)

(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。

[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。

(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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (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」（「参考」の項参照）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)

[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）。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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）	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。

[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。

(VIII-2. 禁忌内容とその理由(8)を参照)

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 スマトリプタンコハク酸塩（イミグラン） 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）	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。

[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)を参照)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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]

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。

(VIII-2. 禁忌内容とその理由 (9) を参照)

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、プロプラノロール塩酸塩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]

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。

(VIII-2. 禁忌内容とその理由 (10) を参照)

(2) 併用注意とその理由

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。

[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。

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 10 mg 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用発生状況の概要

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）

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

[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。

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。

[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。

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-2. 禁忌内容とその理由(2)、VIII-5. 慎重投与(1)、VIII-6. 重要な基本的注意(2)を参照）

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。

[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ต์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-5. 慎重投与(5)を参照）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

[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-5. 慎重投与(3)を参照）

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。

[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。

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。

[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。

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。

[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。

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。

[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 80 mg 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-13. 過量投与を参照）

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（「参考」の項参照）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。

[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-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法を参照）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 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、失明当識、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。

[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

(4) 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
	Al-P 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

(5) 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)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

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

(VIII-2. 禁忌内容とその理由(1)、VIII-8-(2) 重大な副作用と初期症状1) を参照)

9. 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。

[解説]

国内で実施した臨床試験では65歳以上の高齢者に対して使用経験はない。

(VII-1-(3)-2) 高齢者を参照)

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。]

(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。]

[解説]

一般的な注意事項として設定した。

(1) 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婦人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ため、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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2)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100 mg/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 $\mu\text{g/mL}$ ）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。

11. 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。

[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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 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。

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。

[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80 mg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40 mg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。

14. 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)取り出したプ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。

[解説]

(1)PTP包装の薬剤の誤飲防止に必要なかつ重要な一般的事項を記載した。

(2)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。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 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) ヘキソ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 でヘキソ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。

(4) 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)、 A1-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) 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

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性

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 μ g/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	
	マウス骨髄細胞	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	

2) 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	

3) 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。

4) 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 10 mg、マクサルト RPD 錠 10 mg：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 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. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造の翌月より 3 年

3. 貯法・保存条件

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. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目、「14 適用上の注意」参照

くすりのしおり：有り 患者向医薬品ガイド：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

マクサルト錠 10 mg

6 錠 (PTP 6T×1) ・ 18 錠 (PTP 6T×3)

マクサルト RPD 錠 10 mg

6 錠 (3 錠ケース×2) ・ 18 錠 (3 錠ケース×6)

7. 容器の材質

(1) マクサルト錠 10 mg

PTP 包装 : ポリ塩化ビニル、アルミニウム

(2) マクサルト RPD 錠 10 mg

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

8. 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、ゾルミトリプタン、エレトリプタン臭化水素酸塩、エルゴタミン酒石酸塩、ロメリジン塩酸塩、ナラトリプタン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

1998 年 1 月 21 日 (メキシコ)

X. 取扱い上の注意等に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

輸入承認年月日：2003年7月17日

承認番号

マクサルト錠 10 mg : 21500AMY00109000

マクサルトRPD錠 10 mg : 21500AMY00110000

11. 薬価基準収載年月日

2003年9月12日

12. 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

13. 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

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。

14. 再審査期間

2003年7月17日－2011年7月16日（8年間）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
マクサルト錠 10 mg	115680501	2160006F1026	620000419
マクサルトRPD錠 10 mg	115681201	2160006F2022	620000420

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献	文献請求番号
① Teall, J. et al. : Headache, 38, 281(1998)	MAX-0010
② Kramer, M.S. et al. : Neurology, 51(3), 773(1998)	MAX-0011
③ Hansen, P.T. et al. : Headache, 38, 748(1998)	MAX-0012
④ Longmore, J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 46, 577(1998)	MAX-0004
⑤ Ferro, A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 40, 245(1995)	MAX-0005
⑥ Longmore, J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 42, 431(1996)	MAX-0006
⑦ Longmore, J. et al. : Funct. Neurol., 12, 3(1997)	MAX-0007
⑧ Williamson, D.J. et al. : Eur. J. Pharmacol., 328, 61(1997)	MAX-0008
⑨ Cumberbatch, M.J. et al. : Eur. J. Pharmacol., 328, 37(1997)	MAX-0009
⑩ Musson, D.G. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Therapeutics, 39, 447(2001)	MAX-0001
⑪ Goldberg, M.R. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 52, 69(2001)	MAX-0003
⑫ van Haarst, A.D. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 48, 190(1999)	MAX-0002
⑬ Goldberg, M.R. et al. : J. Clin. Pharmacol., 39, 192(1999)	MAX-0019
⑭ Shadle, C.R. et al. : J. Clin. Pharmacol., 40, 309(2000)	MAX-0024
⑮ Vyas, K.P. et al. : Drug Metab. Dispos., 28, 89(2000)	MAX-0020
⑯ Headache Classification Committee of the International Headache Society: Cephalgia, 38, 1(2018)	MAX-0184

2. その他の参考文献

なし

XII 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、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。

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。
 - (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10 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20 mg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。

XII 参考資料

国名	イギリス
販売名	MAXALT® 5mg and 10mg Tablets, MAXALT® MELT 10mg oral lyophilisates
会社名	MSD, UK
承認年月日	1998年6月24日
効能・効果	Acute treatment of the headache phase of migraine attacks with or without aura in adults.
用法・用量	<p>MAXALT® 5mg and 10mg Tablets</p> <p><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.</p> <p><u>Posology</u></p> <p><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.</p> <p><u>Paediatric patients</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.</p> <p><u>Elderly</u> The safety and effectiveness of rizatriptan in patients older than 65 years have not been systematically evaluated.</p>

XII 参考資料

用法・用量	<p>MAXALT® MELT 10mg oral lyophilisates</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>MAXALT MELT oral lyophilisates should not be used prophylactically. MAXALT MELT oral lyophilisates need not be taken with liquid.</p> <p>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.</p> <p>MAXALT is also available as a tablet formulation.</p> <p>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.</p> <p><u>Posology</u></p> <p><u>Adults 18 years of age and older</u></p> <p>The recommended dose is 10 mg.</p> <p><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.</p> <ul style="list-style-type: none">- <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. <p>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.</p> <p>Some patients should receive the lower (5 mg) dose of MAXALT MELT oral lyophilisates, in particular the following patient groups:</p> <ul style="list-style-type: none">- 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. <p>Doses should be separated by at least two hours; no more than two doses should be taken in any 24-hour period.</p> <p><u>Paediatric patients</u></p> <p><i>Children and Adolescents (under 18 years of age)</i></p> <p>The safety and efficacy of MAXALT in children and adolescents under 18 years of age has not yet been established.</p> <p>Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made.</p> <p><u>Elderly</u></p> <p>The safety and effectiveness of rizatriptan in patients older than 65 years have not been systematically evaluated.</p>
-------	--

(英国のSPC 2018年7月改訂)
(2019.4アクセス)

XII 参考資料

国名	アメリカ
販売名	MAXALT® Tablets、MAXALT®-MLT
会社名	Merck, USA
承認年月日	1998年6月29日
効能・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・用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Dosing Information in Adults</p> <p>The recommended starting dose of MAXALT 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>].</p> <p><u>Redosing in Adults</u></p> <p>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.</p> <p>2.2 Dosing Information in Pediatric Patients (Age 6 to 17 Years)</p> <p>Dosing in pediatric patients is based on the patient's body weight. The recommended dose of MAXALT is 5 mg in patients weighing less than 40 kg (88 lb), and 10 mg in patients weighing 40 kg (88 lb) or more.</p> <p>The efficacy and safety of treatment with more than one dose of MAXALT within 24 hours in pediatric patients 6 to 17 years of age have not been established.</p> <p>2.3 Administration of MAXALT-MLT Orally Disintegrating Tablets</p> <p>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.</p> <p>2.4 Dosage Adjustment for Patients on Propranolol</p> <p><u>Adult Patients</u></p> <p>In adult patients taking propranolol, only the 5-mg dose of MAXALT 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>].</p> <p><u>Pediatric Patients</u></p> <p>For pediatric patients weighing ≥ 40 kg (88 lb) taking propranolol, only a single 5-mg dose of MAXALT is recommended (maximum dose of 5 mg in a 24-hour period). MAXALT 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>].</p>

(米国の添付文書 2011 年 12 月改訂)

(2019.4 アクセス)

上記を含み、2014 年 11 月現在、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。

XII 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、FDA やオーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】

「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。]

	分類
FDA の分類 : Pregnancy Category	C (2011 年 12 月)
オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B1 (2017 年 2 月)

参考 : 分類の概要

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no adequate and well-controlled studies in humans, and the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks or there are no animal reproduction studies and no adequate and well-controlled studies in humans.

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

B1 : 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.

(2019.4 アクセス)

XII 参考資料

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】

「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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2011年12月)	DOSAGE AND ADMINISTRATION 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 MAXALT 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 MAXALT within 24 hours in pediatric patients 6 to 17 years of age have not been established. USE IN SPECIFIC POPULATIONS 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. 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 (2018年7月)	Posology and method of administration <u>Paediatric patients</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.

(2019.4 アクセス)

XIII 備考

その他の関連資料

なし

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



エーザイ株式会社
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.

08-2004-MXT-02-KY0-009-DA

CODE DI-I-MX112

2019年6月作成