

5-HT_{1B/1D}受容体作動型片頭痛治療剤

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

リザトリプタンOD錠10mg「アメル」

RIZATRIPTAN OD

〈リザトリプタン安息香酸塩口腔内崩壊錠〉

貯法:
室温保存
使用期限:
包装箱に表示。
使用期限を過ぎた製品は使用しないこと。

承認番号	22900AMX00212
薬価収載	2017年6月
販売開始	2017年6月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症(冠動脈攣縮)のある患者〔不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれることがある。〕
3. 脳血管障害や一過性脳虚血発作の既往のある患者〔脳血管障害や一過性脳虚血発作があらわれることがある。〕
4. 末梢血管障害を有する患者〔症状を悪化させる可能性が考えられる。〕
5. コントロールされていない高血圧症の患者〔一過性の血圧上昇を引き起こすことがある。〕
6. 重度の肝機能障害を有する患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるので、重度の肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある。〕
7. 血液透析中の患者
8. エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、あるいは他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
9. モノアミン酸化酵素阻害剤(MAO阻害剤)を投与中、あるいは投与中止2週間以内の患者〔「相互作用」の項参照〕
10. プロプラノロール塩酸塩を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	リザトリプタンOD錠10mg「アメル」
有効成分	1錠中、リザトリプタン安息香酸塩14.53mg(リザトリプタンとして10mg)を含有する。
添加物	D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、リン酸水素カルシウム水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、スクラロース、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、香料、ステアリン酸マグネシウム

2. 製剤の性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード(表/裏)
リザトリプタンOD錠10mg「アメル」	素錠		RZT 10 /OD アメル
	白色	直径: 約 9.0mm 厚さ: 約 2.5mm 質量: 約200.0mg	

【効能・効果】

片頭痛

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

【用法・用量】

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1)本剤は片頭痛の頭痛発現時に限り使用し、予防的に投与しないこと。
- (2)本剤投与により全く効果が認められない場合は、その発作に対して追加投与をしないこと。このような場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)虚血性心疾患の可能性のある患者(例えば、虚血性心疾患を疑わせる重篤な不整脈のある患者、閉経後の女性、40歳以上の男性、冠動脈疾患の危険因子を有する患者)〔不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれるおそれがある。〕
- (2)肝機能障害を有する患者〔外国において、健康成人と比較して中等度の肝機能障害患者では、本剤のAUCとCmaxが増加する傾向が報告されている。〕
- (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。〕
- (4)脳血管障害の可能性のある患者〔脳血管障害があらわれるおそれがある。〕
- (5)ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群(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。〕
- (6)コントロールされている高血圧症患者〔一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇がみられたとの報告がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。
- (2)本剤投与後、胸痛、胸部圧迫感等の一過性の症状(強度で咽喉頭部に及ぶ場合がある)があらわれることがある。このような症状が虚血性心疾患によると思われる場合には、以後の投与を中止し、虚血性心疾患の有無を調べるための適切な検査を行うこと。
- (3)心血管系の疾患が認められない患者においても、重篤な心疾患が極めてまれに発生することがある。このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4)片頭痛あるいは本剤投与により眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事させないよう十分注意すること。

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

3. 相互作用

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン製剤 エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン(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。
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) ゴルミトリプタン(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。

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。
プロプラノロール塩酸塩 (インデラル)	本剤の消失半減期(t _{1/2})が延長し、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増加するので、プロプラノロールを投与中あるいは投与中止から次の期間が経過していない患者には本剤を投与しないこと。 錠剤：24時間、徐放製剤：48時間	両薬剤の代謝にはA型MAOが関与するため本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強される可能性がある。

(2)併用注意(併用に注意すること)

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

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用(頻度不明)

- 1) **アナフィラキシーショック、アナフィラキシー**：アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがまれにあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状**：不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状を起こすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **頻脈(WPW症候群における)**：類薬(5-HT_{1B/1D}受容体作動薬)でWPW症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈の報告がある。
- 4) **てんかん様発作**：てんかん様発作を起こすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **血管浮腫**：顔面、舌、咽頭等の浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **中毒性表皮壊死症**：中毒性表皮壊死症を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7)呼吸困難：呼吸困難を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8)失神：失神を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

(2)その他の副作用

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

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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

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

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

症状：

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

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。

9. 適用上の注意

(1)薬剤交付時：

ブリスター包装の薬剤はブリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

(2)服用時：下記の点に注意するよう指導すること。

1)ブリスターシートを乾いた手で剥がして、本剤を取り出し服用する。

2)本剤を舌の上のせ唾液を浸潤させ飲み込む。本剤は、水なしで服用することができる。また、水で服用することもできる。

【薬物動態】

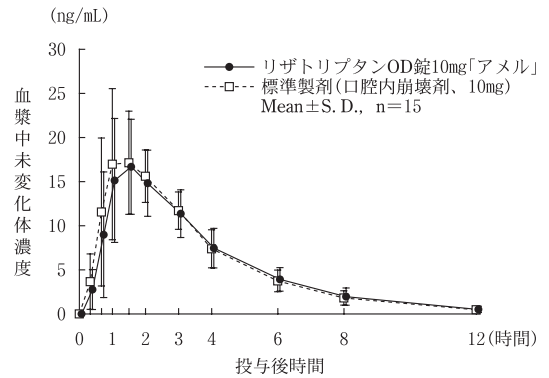
〈生物学的同等性試験〉

リザトリプタンOD錠10mg「アメル」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(リザトリプタンとして10mg)健康成人男子に水なし又は水ありで絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾

—水なし—

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₁₂₎ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
リザトリプタンOD錠 10mg「アメル」	66.82± 13.31	19.01± 5.88	1.54±0.56	2.03±0.43
標準製剤 (口腔内崩壊錠、10mg)	68.93± 15.96	20.39± 6.50	1.51±0.58	2.01±0.43

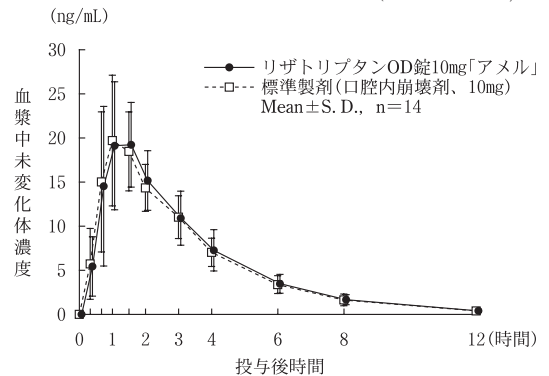
(Mean ± S. D., n = 15)



—水あり—

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₁₂₎ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
リザトリプタンOD錠 10mg「アメル」	69.99± 15.72	21.98± 7.09	1.27±0.43	1.96±0.31
標準製剤 (口腔内崩壊錠、10mg)	68.99± 12.75	21.23± 6.58	1.24±0.43	1.91±0.29

(Mean ± S. D., n = 14)



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

【薬効薬理】

拡張した脳内の頸動脈-静脈吻合(carotid arterio-venous anastomoses)のシャントを閉鎖することによって脳への血流を確保し、血管周囲の神経終末からの炎症誘起性神経ペプチドの遊離を阻止し硬膜の神経性炎症を抑制することによる。³⁾

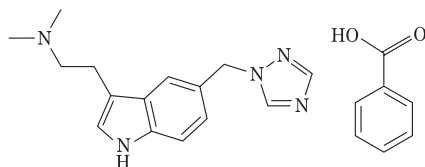
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リザトリプタン安息香酸塩 (Rizatriptan Benzoate)

分子式：C₁₅H₁₉N₅・C₇H₆O₂

分子量：391.47

構造式：



化学名：N,N-Dimethyl-2-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine benzoate

性状：白色の結晶性の粉末である。

水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくい。

【取扱い上の注意】

〈安定性試験〉⁴⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、リザトリプタンOD錠10mg「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

ブリスター12錠(6錠×2)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- ** 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society : Cephalalgia, **38**(1), 1(2018)
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 3) 田中千賀子ほか：NEW薬理学(改訂第6版), 130(2011)
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験

* 〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口

〒530-0005 大阪市北区中之島3-2-4

☎ 0120-041-189

FAX 06-6121-2858

[参考]

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
1.2 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

1.2.2 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

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が伴うもの
A. B～Dを満たす頭痛発作が2回以上ある
B. 少なくとも以下の1項目を満たす前兆があるが、運動麻痺(脱力)は伴わない
1. 陽性徴候(例えばきらきらした光・点・線)および・または陰性徴候(視覚消失)を含む完全可逆性の視覚症状
2. 陽性徴候(チクチク感)および・または陰性徴候(感覚鈍麻)を含む完全可逆性の感覚症状
3. 完全可逆性の失語性言語障害
C. 少なくとも以下の2項目を満たす
1. 同名性の視覚症状または片側性の感覚症状(あるいはその両方)
2. 少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するかおよび・または異なる複数の前兆が引き続き5分以上かけて進展する
3. それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内
D. 1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準B～Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる
E. その他の疾患によらない

* 製造販売元

 共和薬品工業株式会社
大阪市北区中之島3-2-4