

5-HT_{1B/1D}受容体作動型片頭痛治療剤劇薬、処方箋医薬品^注

エレトリプタン臭化水素酸塩錠

エレトリプタン錠20mg「トーフ」

ELETRIPTAN TABLETS 20mg “TOWA”

貯法：室温保存

有効期間：3年

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	23000AMX00644
販売開始	2018年12月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）




- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症（冠動脈攣縮）のある患者〔不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれることがある。〕
- 2.3 脳血管障害や一過性脳虚血発作の既往のある患者〔脳血管障害や一過性脳虚血発作があらわれることがある。〕
- 2.4 末梢血管障害を有する患者〔症状を悪化させる可能性が考えられる。〕
- 2.5 コントロールされていない高血圧症の患者〔一過性の血圧上昇を引き起こすことがある。〕
- 2.6 重度の肝機能障害を有する患者 [9. 3. 1.、16. 6. 3参照]
- 2.7 エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬、HIVプロテアーゼ阻害薬（リトナビル）、あるいはニルマトレルビル・リトナビルを投与中の患者 [10. 1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

1錠中の有効成分	エレトリプタン臭化水素酸塩 ……………24. 242mg (エレトリプタンとして20mg)
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、黄色5号アルミニウムレーキ、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

性状・剤形	だいたい色のフィルムコーティング錠		
本体表示	エレトリプタン 20 トーフ		
外形	表 	裏 	側面 
直径(mm)	6. 6		
厚さ(mm)	3. 1		
質量(mg)	108		

4. 効能又は効果

片頭痛

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準¹⁾により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。特に次のような患者は、くも膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるため、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。
 - ・今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
 - ・片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常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
- 5.2 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと。

6. 用法及び用量

通常、成人にはエレトリプタンとして1回20mg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、20mg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40mgを経口投与することができる。
ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は頭痛発現時にのみ使用し、予防的には使用しないこと。
- 7.2 本剤投与により全く効果が認められない場合は、その発作に対して追加投与をしないこと。このような場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 心血管系の疾患が認められない患者においても、重篤な心疾患が極めてまれに発生することがある。このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8.2 片頭痛あるいは本剤投与により眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事させないよう十分注意すること。
- 8.3 本剤を含むトリプタン系薬剤により、頭痛が悪化することがあるため、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」¹⁾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。[11. 1. 5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 虚血性心疾患の可能性のある患者
例えば、以下のような患者では不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれるおそれがある。[11. 1. 2参照]
・虚血性心疾患を疑わせる重篤な不整脈のある患者
・閉経後の女性
・40歳以上の男性
・冠動脈疾患の危険因子を有する患者
 - 9.1.2 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
WPW症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈が発現したとの報告がある。[11. 1. 4参照]
 - 9.1.3 脳血管障害の可能性のある患者
脳血管障害があらわれるおそれがある。
 - 9.1.4 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
てんかん様発作がおこるおそれがある。[11. 1. 3参照]
 - 9.1.5 コントロールされている高血圧症患者
一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇を引き起こすことがある。
- 9.3 肝機能障害患者
 - 9.3.1 重度の肝機能障害を有する患者
投与しないこと。本剤は主に肝臓で代謝されるので、重度の肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある。[2. 6.、16. 6. 3参照]
 - 9.3.2 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、血中濃度が上昇することがある。[16. 6. 3参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤は投与後24時間までにヒト母乳中に約0.02%の移行が認められている²⁾ (外国人データ)。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

血圧の上昇は、若年者よりも高齢者で大きいので慎重に投与すること。高齢者と若年者における収縮期血圧の最大上昇の差は10.19mmHg、拡張期血圧の最大上昇の差は2.59mmHgであった³⁾ (外国人データ)。

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素チトクロームP450 3A4により代謝される。[16.4.1参照]

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン 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F) メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (メテルギン) [2.7参照]	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。本剤投与後にエルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以上の間隔をあけて投与すること。	5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬との薬理的相加作用により、相互に作用 (血管収縮作用) を増強させる。
5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 スマトリプタンコハク酸塩 (イミグラン) ゾルミトリプタン (ゾーミック) リザトリプタン安息香酸塩 (マクサルト) ナラトリプタン塩酸塩 (アマージ) [2.7参照]	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。本剤投与後に他の5-HT _{1B/1D} 受容体作動型の片頭痛薬を投与する場合、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。
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル (ノービア) [2.7参照]	本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤は、主として肝代謝酵素チトクロームP450 3A4により代謝され、代謝酵素阻害薬によりクリアランスが減少する。
ニルマトレルビル・リトナビル (バキロビッド) [2.7参照]		

* 10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン、 ジョサマイシン、クラリスロマイシン [16.7.1参照]	エリスロマイシンとの併用により、本剤の最高血漿中濃度 (C _{max}) は2倍、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は4倍に増大し、軽度で血圧が上昇した。	本剤は、主として肝代謝酵素チトクロームP450 3A4により代謝され、代謝酵素阻害薬によりクリアランスが減少する。
抗真菌剤 イトラコナゾール	イトラコナゾールとの併用により、本剤のC _{max} 、AUCが増大し、血圧が上昇するおそれがある。	
カルシウム拮抗剤 ベラパミル [16.7.2参照]	ベラパミルとの併用により、本剤のC _{max} 、AUCが増大した。	
飲食物 グレープフルーツジュース	本剤の作用が増強するおそれがある。	
* エンシトレルビル フマル酸	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	エンシトレルビルフマル酸のチトクロームP450 3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害されることが考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン 抗てんかん剤 カルバマゼピン 抗結核薬 リファンピシン	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。	酵素誘導剤により本剤の代謝が促進されるおそれがある。
飲食物 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品		セイヨウオトギリソウにより本剤の代謝が促進されるおそれがある。
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 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 セルトラリン塩酸塩 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 ミルナシبران塩酸塩 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。よって本剤との併用により、セロトニン作用が増強する可能性が考えられる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

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

11.1.2 虚血性心疾患様症状 (頻度不明)

不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状があらわれることがある。本剤投与後、胸痛、胸部圧迫感等の一過性の症状 (強度で咽喉頭部に及ぶ場合がある) があらわれることがある。このような症状が虚血性心疾患によると思われる場合には、以後の投与を中止し、虚血性心疾患の有無を調べるための適切な検査を行うこと。[9.1.1、11.2参照]

11.1.3 てんかん様発作 (頻度不明)

[9.1.4参照]

11.1.4 頻脈 (WPW症候群における) (頻度不明)

WPW症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈の報告がある。[9.1.2参照]

11.1.5 薬剤の使用過多による頭痛 (頻度不明)

[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上 ^{a)}	1%未満 ^{a)}	頻度不明
神経系	浮動性めまい、傾眠・眠気、異常感覚、頭痛	感覚減退、回転性めまい、筋緊張亢進	
心・血管系	熱感	潮紅	動悸、頻脈、血圧上昇
消化器系	嘔気、口内乾燥	消化不良、腹痛	嘔吐
皮膚			発疹、そう痒症、蕁麻疹、血管浮腫
その他	疲労、咽喉絞扼感 ^{b)}	多汗、胸部絞扼感 ^{b)} 、無力症、悪寒、咽喉頭疼痛、疼痛、背部痛	胸痛 ^{b)} 、倦怠感、筋痛、胸部圧迫感 ^{b)} 、筋無力症

a) 発現頻度は承認時の国内臨床試験及び外国で実施された第Ⅱ相/第Ⅲ相試験の結果に基づいている。

b) 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。[11.1.2参照]

13. 過量投与

13.1 処置

本剤の消失半減期は約4時間であり、少なくとも20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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

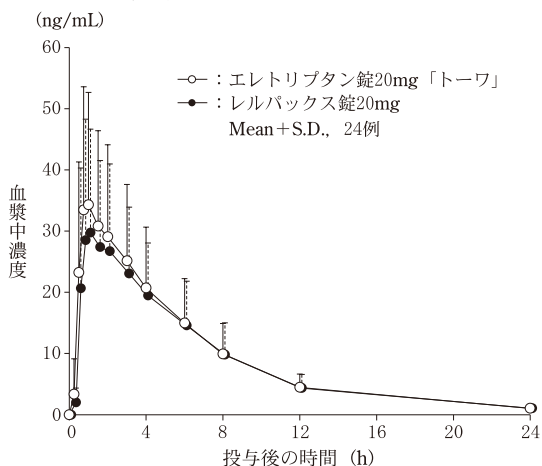
健康成人にエトレリブタン20mg、40mg、80mg^{注)}及び120mg^{注)}(各6例)を単回経口投与した時の最高血漿中濃度(C_{max})は、それぞれ38.9、69.7、134及び174ng/mL、最高血漿中濃度到達時間(T_{max})は、それぞれ1.0、1.2、2.4及び3.1時間、血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は、それぞれ146、416、916及び1,398ng・h/mL、消失半減期(T_{1/2})は、それぞれ3.2、3.9、4.1及び5.5時間であった。⁴⁾また、健康成人にエトレリブタン6mg^{注)}(24例)を単回静脈内投与した時の全身クリアランスは33.4L/h、定常状態における分布容積は119Lであった。静脈内投与時のAUCを基準にして求めたエトレリブタン80mg^{注)}(24例)単回経口投与時の絶対生物学的利用率は36.4%であった。⁵⁾

16.1.2 反復投与

健康成人6例にエトレリブタン1回40mgを1日3回^{注)}(投与間隔は1回投与2時間後及び12時間後)7日間反復経口投与した時のAUC_{0-24h}は、1日目1,375ng・h/mLから7日目1,894ng・h/mLと38%増大し、各投与後のC_{max}は1日目にそれぞれ96、130及び92ng/mLから、7日目にはそれぞれ178、157及び119ng/mLとそれぞれ85、21及び29%上昇した。7日目のT_{1/2}は6.6時間であった。最小血漿中濃度(C_{min})の推移から、投与2日目には定常状態に達していると考えられた。⁶⁾

16.1.3 生物学的同等性試験

エトレリブタン錠20mg「トーワ」とレルボックス錠20mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(エトレリブタンとして20mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中エトレリブタン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})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。⁷⁾



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
エトレリブタン錠20mg「トーワ」	223±104	36.8±18.7	1.2±0.7	4.9±0.7
レルボックス錠20mg	209±92	36.1±17.5	1.4±1.1	4.9±0.9

(Mean±S.D., 24例)

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}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。

16.2 吸収

健康成人16例にエトレリブタン80mg^{注)}を食後又は空腹時に単回経口投与し、血漿中濃度に及ぼす食事の影響を検討した。エトレリブタンの最高血漿中濃度到達時間(T_{max})は空腹時1.6時間から食後2.6時間に延長した。食後投与によりC_{max}及びAUCは空腹時に比べてそれぞれ27%及び30%増大した。⁸⁾

16.3 分布

健康成人6例にエトレリブタン40mgを1日3回^{注)}7日間反復経口投与した時、血漿蛋白結合率は87%であった。⁶⁾

16.4 代謝

16.4.1 エトレリブタンは、主にチトクロームP450 3A4により代謝されると考えられる。⁹⁾ [10. 参照]

16.4.2 健康成人にエトレリブタン20mg、40mg、80mg^{注)}及び120mg^{注)}(各6例)を単回経口投与した時の腎クリアランスは、それぞれ80.2、66.4、64.3及び85.0mL/minであった。⁴⁾

16.4.3 健康成人6例にエトレリブタン1回40mgを1日3回^{注)}、あるいは1回80mg^{注)}を1日2回7日間反復経口投与した時の腎クリアランスは、1日目(それぞれ90.8及び88.7mL/min)と比較して7日目(それぞれ79.1及び63.4mL/min)では減少傾向を示した。⁶⁾

16.5 排泄

健康成人3例に¹⁴C-エトレリブタン30mgを単回経口投与した時、尿中及び糞中に排泄された放射能は、投与量のそれぞれ44.5%及び45.0%であった。尿中に未変化体は投与量の6%、N-脱メチル体(活性代謝物)は2%認められた(外国人データ)。¹⁰⁾

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

高齢者(65~93歳)16例及び若年者(18~36歳)16例にエトレリブタン80mg^{注)}を単回経口投与した時のT_{max}、C_{max}及びAUCに有意差は認められなかった。しかし、消失速度定数(kel)は、高齢者の方が若年者に比べ有意に小さく、また、高齢者のT_{1/2}(5.7時間)は若年者(4.4時間)と比較して延長した(外国人データ)。³⁾

16.6.2 腎機能障害患者

健康成人6例及び腎機能障害患者16例にエトレリブタン80mg^{注)}を単回経口投与した時のC_{max}及びAUCに有意差は認められなかったが、重度腎機能障害患者のT_{max}(5.6時間)は健康成人(2.6時間)と比較して有意に延長した(外国人データ)。¹¹⁾

16.6.3 肝機能障害患者

健康成人10例及び軽度又は中等度の肝機能障害患者10例にエトレリブタン80mg^{注)}を単回経口投与した時の肝機能障害患者のAUC(2,234ng・h/mL)は、健康成人(1,661ng・h/mL)と比較して有意に増大(35%)した。C_{max}は、有意ではないもののわずかに上昇した(外国人データ)。¹²⁾ [2.6、9.3.1、9.3.2参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 健康成人18例にエリスロマイシン500mg又はプラセボを反復経口投与し、投与7日目にエトレリブタン80mg^{注)}を単回経口投与した時、エリスロマイシン併用群ではプラセボ併用群と比較してエトレリブタンのC_{max}は約2倍、AUCが約4倍に増大し、T_{1/2}は4.6時間から7.1時間に延長した。同時に軽度の血圧上昇が認められた(外国人データ)。¹³⁾ [10.2参照]

16.7.2 健康成人18例にベラパミル240mg又はプラセボを反復経口投与し、投与6日目にエトレリブタン80mg^{注)}を単回経口投与した時、ベラパミル併用群ではプラセボ併用群と比較してエトレリブタンのC_{max}は2.2倍、AUCが2.7倍に増大し、T_{1/2}は4.5時間から4.9時間となり、その差は小さかった。臨床的に問題となる血圧への影響は認められなかった(外国人データ)。¹⁴⁾ [10.2参照]

16.7.3 健康成人18例にフルコナゾール(1日目は200mg、2日目以降は100mg)又はプラセボを反復経口投与し、投与6日目にエトレリブタン80mg^{注)}を単回経口投与した時、フルコナゾール併用群ではプラセボ併用群と比較してエトレリブタンのC_{max}は1.36倍、AUCが2.0倍に増大し、T_{1/2}は4.68時間から6.44時間に延長した。臨床的に問題となる血圧への影響は認められなかった(外国人データ)。¹⁵⁾

16.7.4 健康成人18例にケトコナゾール(本邦未承認)400mg又はプラセボを反復経口投与し、投与3日目にエトレリブタン80mg^{注)}を単回経口投与した時、ケトコナゾール併用群ではプラセボ併用群と比較してエトレリブタンのC_{max}は約2.7倍、AUCが約5.9倍に増大し、T_{1/2}は4.8時間から8.3時間に延長した。同時に軽度の血圧上昇が認められた(外国人データ)。¹⁶⁾

16.7.5 健康成人12例にプロプラノロール80mg又はプラセボを反復経口投与し、投与7日目にエトレリブタン80mg^{注)}を単回経口投与した時、プロプラノロール併用群ではプラセボ併用群と比較してエトレリブタンのC_{max}は1.1倍、AUCが1.3倍に増大し、T_{1/2}は4.9時間から5.2時間となり、その差は小さかった。臨床的に問題となる血圧への影響は認められなかった(外国人データ)。¹⁷⁾

注:本剤の日本での承認用量は1回20mg又は40mgであり、1日の総投与量は40mg以内である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

有効性を評価するために、国内用量反応試験及び外国第Ⅱ/Ⅲ相試験(7試験)を実施した。

これらの試験は、プラセボ対照、二重盲検比較試験にて実施され、エトレリブタンのいずれの用量も服用2時間後の頭痛の改善率(頭痛の程度が「重度」又は「中等度」から、「軽度」又は「なし」に軽減した症例の割合)はプラセボと比較して統計的に有意に高かった(p<0.05)。¹⁸⁾ また、エルゴタミン酒石酸塩2mg・無水カフェイン200mgを対照とした試験では、エトレリブタンのいずれの用量も服用2時間後の頭痛の改善率はエルゴタミン酒石酸塩・無水カフェインと比較して統計的に有意に高かった(p<0.0001)。¹⁹⁾

17. 1. 1 国内第Ⅱ相試験 (治験No. 160-901)

1回の片頭痛発作に対するエレトリプタン2用量 (20mg、40mg及び80mg^{注)})の有効性と安全性を、プラセボを対照として検討した。服用2時間後の頭痛の改善率は、エレトリプタン20mg及び40mgでそれぞれ64% (51/80)及び67% (51/76)、プラセボで51% (40/79)であり、統計的に有意な用量反応が認められた。副作用発現率は、20mgで16.3%、40mgで32.5%であり、主な副作用は、無力症、倦怠(感)、嘔気、嘔吐及び傾眠であった。^{20), 21)}

17. 1. 2 外国第Ⅱ相試験 (治験No. 160-314)

1回の片頭痛発作に対するエレトリプタン3用量 (20mg、40mg及び80mg^{注)})の有効性と安全性を、プラセボ及びスマトリプタン100mgを対照として検討した。服用2時間後の頭痛の改善率は、エレトリプタン20mg及び40mgでそれぞれ54% (70/129)及び65% (76/117)、プラセボで24% (30/126)であり、統計的に有意な用量反応が認められた。副作用発現率は、20mgで26.4%、40mgで24.3%であり、主な副作用は、無力症、嘔気、めまい、異常感覚及び傾眠であった。^{22), 23)}

17. 1. 3 外国第Ⅲ相試験 (治験No. 160-305)

3回の片頭痛発作に対するエレトリプタン2用量 (40mg及び80mg^{注)})の有効性と安全性を、プラセボを対照として検討した。1回目発作に対する初回服用2時間後の頭痛の改善率は、エレトリプタン40mgで62% (265/430)であり、プラセボの19% (44/232)と比較して統計的に有意に高かった。

1回目発作において初回服用としてエレトリプタン40mgを服用した患者のうち、初回服用のみ行った患者、初回服用と追加服用(エレトリプタン40mg^{注)})を行った患者の副作用発現率は、それぞれ33.8%、39.8%であった。服用回数及び発作回数に関わらず認められた主な副作用は、無力症、嘔気、めまい及び傾眠であった。^{24), 25)}

17. 1. 4 外国第Ⅲ相試験 (治験No. 160-307)

1回の片頭痛発作に対するエレトリプタン2用量 (40mg及び80mg^{注)})の有効性と安全性を、エルゴタミン酒石酸塩2mg・無水カフェイン200mg及びプラセボを対照として検討した。初回服用2時間後の頭痛の改善率は、エレトリプタン40mgで54% (111/206)であり、エルゴタミン酒石酸塩2mg・無水カフェイン200mg及びプラセボの33% (65/197)及び21% (21/102)と比較して統計的に有意に高かった。

初回服用としてエレトリプタン40mgを服用した患者のうち、初回服用のみ行った患者、初回服用と追加服用(エレトリプタン40mg^{注)})を行った患者の副作用発現率は、それぞれ35.4%、28.6%であった。服用回数に関わらず認められた主な副作用は、無力症、嘔気及びめまいであった。^{19), 26)}

17. 1. 5 外国第Ⅲ相試験 (治験No. 160-318)

3回の片頭痛発作に対するエレトリプタン2用量 (40mg及び80mg^{注)})の有効性と安全性を、スマトリプタン2用量 (50mg及び100mg)及びプラセボを対照として検討した。1回目発作に対する初回服用2時間後の頭痛の改善率は、エレトリプタン40mgで64% (108/169)であり、プラセボの31% (25/80)と比較して統計的に有意に高かった。

1回目発作において初回服用としてエレトリプタン40mgを服用した患者のうち、初回服用のみ行った患者、初回服用と追加服用(エレトリプタン40mg^{注)})を行った患者の副作用発現率は、それぞれ37.7%、22.2%であった。服用回数及び発作回数に関わらず認められた主な副作用は、無力症、嘔気、めまい及び傾眠であった。^{27), 28)}

17. 1. 6 外国第Ⅲ相試験 (治験No. 160-102)

3回の片頭痛発作に対するエレトリプタン3用量 (20mg、40mg及び80mg^{注)})の有効性と安全性を、プラセボを対照として検討した。1回目発作に対する初回服用2時間後の頭痛の改善率は、エレトリプタン20mg及び40mgでそれぞれ47% (129/273)及び62% (174/281)、プラセボで22% (60/276)であり、統計的に有意な用量反応が認められた。

1回目発作において初回服用としてエレトリプタン20mgを服用した患者のうち、初回服用のみ行った患者、初回服用と追加服用(エレトリプタン20mg)を行った患者の副作用発現率は、それぞれ20.4%、24.6%であった。同様に、エレトリプタン40mg^{注)}では、それぞれ37.1%、24.3%であった。服用回数及び発作回数に関わらず認められた主な副作用は、無力症、嘔気、めまい及び傾眠であった。^{29), 30)}

17. 1. 7 外国第Ⅲ相試験 (治験No. 160-103)

2回の片頭痛発作に対するエレトリプタン40mgから80mg^{注)}への漸増投与による有効性と安全性を、プラセボを対照として検討した。1回目発作に対する初回服用2時間後の頭痛の改善率はエレトリプタン40mgで58% (283/492)であり、プラセボの30% (36/122)と比較して高かった。1回目発作において初回服用としてエレトリプタン40mgを服用した患者のうち、初回服用のみ行った患者、初回服用と追加服用(エレトリプタン40mg^{注)})を行った患者の副作用発現率は、それぞれ35.3%、23.5%であった。服用回数及び発作回数に関わらず認められた主な副作用は、口内乾燥、嘔気、めまい及び傾眠であった。³¹⁾

17. 1. 8 外国第Ⅲ相試験 (治験No. 160-104)

3回の片頭痛発作に対するエレトリプタン2用量 (40mg及び80mg^{注)})の有効性と安全性を、スマトリプタン2用量 (25mg及び50mg)及びプラセボを対照として検討した。1回目発作に対する初回服用2時間後の頭痛の改善率は、エレトリプタン40mgで62% (109/175)であり、プラセボの40% (34/86)と比較して統計的に有意に高かった。

1回目発作において初回服用としてエレトリプタン40mgを服用した患者のうち、初回服用のみ行った患者、初回服用と追加服用(エレトリプタン40mg^{注)})を行った患者の副作用発現率は、それぞれ26.6%、22.2%であった。服用回数及び発作回数に関わらず認められた主な副作用は、嘔気、めまい及び傾眠であった。³²⁾

注:本剤の日本での承認用量は1回20mg又は40mgであり、1日の総投与量は40mg以内である。服用2時間後における頭痛の改善率(%) (ITT)

実施国	開発相 (治験No.)	頭痛の改善率(%)			
		エレトリプタン		プラセボ	エルゴタミン酒石酸塩 ・無水カフェイン
		20mg	40mg		
国内	第Ⅱ相 ^{20), 21)} (160-901)	64% ^{a)} (51/80)	67% ^{a)} (51/76)	51% (40/79)	
外国	第Ⅱ相 ^{22), 23)} (160-314)	54% ^{a)} (70/129)	65% ^{a)} (76/117)	24% (30/126)	
	第Ⅲ相 ^{24), 25)} (160-305)		62% ^{a)} (265/430)	19% (44/232)	
	第Ⅲ相 ^{19), 26)} (160-307)		54% ^{a, b)} (111/206)	21% (21/102)	33% (65/197)
	第Ⅲ相 ^{27), 28)} (160-318)		64% ^{a)} (108/169)	31% (25/80)	
	第Ⅲ相 ^{29), 30)} (160-102)	47% ^{a)} (129/273)	62% ^{a)} (174/281)	22% (60/276)	
	第Ⅲ相 ³¹⁾ (160-103)		58% ^{a)} (283/492)	30% (36/122)	
	第Ⅲ相 ³²⁾ (160-104)		62% ^{a)} (109/175)	40% (34/86)	
	計	50% ^{a)} (199/402)	60% ^{a)} (1126/1870)	24% (250/1024)	

a) p<0.05: プラセボとの比較

b) p<0.0001: エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェインとの比較

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

18. 1. 1 頭蓋内血管に対する収縮作用

エレトリプタンは、ヒトから摘出した中硬膜動脈を濃度依存的に収縮させた。この作用は、冠動脈に対する収縮作用と比較して約80倍選択的であった。また、脳動脈収縮の指標として測定した麻酔イヌの頸動脈血流量を、冠動脈血流量、大腿動脈血流量及び全身血圧に影響を及ぼさない用量で減少させた(ED₅₀値12μg/kg、静脈内投与)。^{33), 34), 35)}

18. 1. 2 硬膜での血管透過性の亢進に対する抑制作用

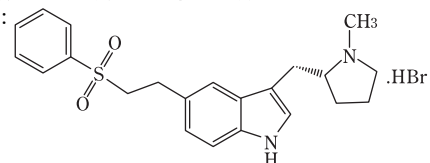
エレトリプタンは、100μg/kg(静脈内投与)以上の用量で、麻酔ラットの三叉神経節を電気刺激したときに硬膜に惹起される血漿蛋白の漏出を抑制した。^{33), 35)}

18. 2 5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対する親和性

エレトリプタンは、ヒト5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対して選択的な親和性を示し、いずれの受容体に対しても作動薬として作用した。^{33), 36)}

19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: エレトリプタン臭化水素酸塩 (Eletriptan Hydrobromide)

化学名: (+)-(R)-3-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-5-(2-phenylsulfonylpropyl)-1H-indole monohydrobromide

分子式: C₂₂H₂₆N₂O₂S · HBr

分子量: 463.43

性状: 白色〜微褐色の結晶性の粉末又は粉末である。メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール(99.5)又は水に溶けにくい。

22. 包装

10錠 [10錠×1: PTP]

50錠 [10錠×5: PTP]

23. 主要文献

- 1) International Headache Society 2018 : Cephalgia. 2018 ; 38(1) : 1-211
- 2) 母乳中排泄 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要へ. 3. (1). 3))
- 3) 健康成人における薬物動態(性差、高齢者) (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要へ. 3. (1). 6)、ト. 1. (3). 1))
- 4) 健康成人における単回投与時の安全性及び薬物動態 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要へ. 3. (1). 1)、へ. 3. (1). 3))
- 5) 健康成人における単回投与及び単回静脈内投与時の薬物動態 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要へ. 3. (1). 1)、へ. 3. (1). 2)、へ. 3. (5). 1))
- 6) 健康成人における反復投与時の安全性及び薬物動態 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要へ. 3. (1). 1)、へ. 3. (1). 2)、へ. 3. (1). 3))
- 7) 社内資料 : 生物学的同等性試験
- 8) 健康成人における単回投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要へ. 3. (1). 1)、へ. 3. (5). 1))
- 9) 代謝に関与するチトクロムP450 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要へ. 3. (4). 1))
- 10) 健康成人における薬物動態 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要へ. 3. (1). 3))
- 11) 腎機能障害患者における薬物動態 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要へ. 3. (3). 2))
- 12) 肝機能障害患者における薬物動態 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要へ. 3. (3). 1))
- 13) エリスロマイシン併用時の薬物動態 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要へ. 3. (4). 7)、ト. 1. (3). 2))
- 14) ベラパミル併用時の薬物動態 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要へ. 3. (4). 7)、ト. 1. (3). 2))
- 15) フルコナゾール併用時の薬物動態 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要へ. 3. (4). 7)、ト. 1. (3). 2))
- 16) ケトコナゾール併用時の薬物動態 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要へ. 3. (4). 7)、ト. 1. (3). 2))
- 17) プロプラノロール併用時の薬物動態 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要へ. 3. (4). 7)、ト. 1. (3). 2))
- 18) 臨床試験成績のまとめ(有効性) (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要ト. 2. (1). 1))
- 19) エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェインを対照とした二重盲検比較試験 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要ト. 1. (1). 4))
- 20) Eletriptan Steering Committee in Japan : Cephalgia. 2002 ; 22(6) : 416-423
- 21) 国内第Ⅱ相用量反応試験 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要ト. 1. (1). 2))
- 22) Goadsby, P. J. et al. : Neurology. 2000 ; 54(1) : 156-163
- 23) 外国第Ⅱ相用量反応試験 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要ト. 1. (1). 2))
- 24) Stark, R. et al. : Cephalgia. 2002 ; 22(1) : 23-32
- 25) プラセボを対照とした二重盲検比較試験 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要ト. 1. (1). 4))
- 26) Diener, H-C. et al. : Eur Neurol. 2002 ; 47(2) : 99-107
- 27) Sandrini, G. et al. : Neurology. 2002 ; 59(8) : 1210-1217
- 28) スマトリプタンを対照とした二重盲検比較試験 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要ト. 1. (1). 4))
- 29) Sheftell, F. et al. : Headache. 2003 ; 43(3) : 202-213
- 30) プラセボを対照とした二重盲検比較試験 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要ト. 1. (1). 2))
- 31) 漸増投与による二重盲検比較試験 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要ト. 1. (1). 4))
- 32) スマトリプタンを対照とした二重盲検比較試験 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要ト. 1. (1). 4))
- 33) 非臨床薬理 (レルパックス錠 : 2002年4月11日承認、申請資料概要ホ. 1. (2). 1)、ホ. 1. (2). 2)、ホ. 1. (2). 3)、ホ. 1. (2). 4))
- 34) Maassen VanDenBrink, A. et al. : Neurology. 2000 ; 55(10) : 1524-1530
- 35) Gupta, P. et al. : Eur J Pharmacol. 2000 ; 398(1) : 73-81
- 36) Napier, C. et al. : Eur J Pharmacol. 1999 ; 368(2/3) : 259-268

24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター
〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号
☎0120-108-932 FAX 06-7177-7379

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

東和薬品株式会社
大阪府門真市新橋町2番11号