

# 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

## 頭痛治療剤

### クリアミン配合錠 A1.0

### クリアミン配合錠 S0.5

## CLEAMINE

剤形	有核錠		
製剤の規制区分	劇薬		
規格・含量	1錠中有効成分	A1.0	S0.5
	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	1mg 50mg 300mg	0.5mg 25mg 150mg
一般名	和名（洋名）：エルゴタミン酒石酸塩（Ergotamine Tartrate） 無水カフェイン（Anhydrous Caffeine） イソプロピルアンチピリン（Isopropylantipyrine）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日：2009年7月1日 薬価基準収載：2009年9月25日 発売年月日：2009年9月25日		
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.nichiiko.co.jp/">http://www.nichiiko.co.jp/</a>		

本IFは2016年4月改訂（第4版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

## IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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、IFと略す）の位置付け並びにIF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IF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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IF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-IF）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-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.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-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式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-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIF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、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. IFとは

IF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IF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IF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。

#### [IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（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。
- ②IF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「IF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。

#### [IFの作成]

- ①IF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。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIF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、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIF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。

## **【IFの発行】**

- ① 「IF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、「IF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IFが改訂される。

### **3. IFの利用にあたって**

「IF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IF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、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IF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**

IF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。IF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、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	19
1. 開発の経緯 .....	1	1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 薬理作用 .....	19
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	20
1. 販売名 .....	2	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	20
2. 一般名 .....	2	2. 薬物速度論的パラメータ .....	22
3. 構造式又は示性式 .....	2	3. 吸収 .....	22
4. 分子式及び分子量 .....	3	4. 分布 .....	22
5. 化学名（命名法） .....	3	5. 代謝 .....	23
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 .....	3	6. 排泄 .....	23
7. CAS 登録番号 .....	3	7. トランスポーターに関する情報 .....	23
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	4	8. 透析等による除去率 .....	23
1. 物理化学的性質 .....	4	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	4	1. 警告内容とその理由 .....	24
3. 有効成分の確認試験法 .....	5	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	24
4. 有効成分の定量法 .....	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	24
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	24
1. 剤形 .....	6	5. 慎重投与内容とその理由 .....	25
2. 製剤の組成 .....	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	25
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 .....	7	7. 相互作用 .....	25
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	7	8. 副作用 .....	26
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	11	9. 高齢者への投与 .....	28
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	11	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	28
7. 溶出性 .....	11	11. 小児等への投与 .....	28
8. 生物学的試験法 .....	16	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	28
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	16	13. 過量投与 .....	28
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	16	14. 適用上の注意 .....	29
11. 力価 .....	16	15. その他の注意 .....	29
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	16	16. その他 .....	29
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	16	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	30
14. その他 .....	16	1. 薬理試験 .....	30
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	17	2. 毒性試験 .....	30
1. 効能又は効果 .....	17	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	31
2. 用法及び用量 .....	17	1. 規制区分 .....	31
3. 臨床成績 .....	17		

2. 有効期間又は使用期限	31
3. 貯法・保存条件	31
4. 薬剤取扱い上の注意点	31
5. 承認条件等	31
6. 包装	31
7. 容器の材質	31
8. 同一成分・同効薬	31
9. 国際誕生年月日	31
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
11. 薬価基準収載年月日	32
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	32
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	32
14. 再審査期間	32
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	32
16. 各種コード	32
17. 保険給付上の注意	32
<b>X I. 文献</b>	<b>33</b>
1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	33
<b>X II. 参考資料</b>	<b>34</b>
1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34
<b>X III. 備考</b>	<b>34</b>

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、エルゴタミン酒石酸塩、無水カフェイン及びイソプロピルアンチピリンを配合した頭痛治療剤である。

「クリアミン A 錠」は、日本ガレン株式会社（当時）が 1965 年 7 月 8 日に承認を取得し、1979 年 2 月 1 日に薬価収載した。

1985 年 7 月 30 日、再評価（薬効の再評価）結果が公表され、承認事項の一部を変更すれば薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。

「クリアミン A 錠」と各有効成分を半量含有した「クリアミン S 錠」を 1989 年 7 月 27 日に承認取得し、1990 年 7 月 13 日に薬価収載した。

日医工株式会社は、2005 年 4 月 1 日に日本ガレン株式会社と合併し、2005 年 4 月 1 日より「クリアミン A 錠」及び「クリアミン S 錠」の販売を開始した。

その後、医療事故防止のため、2009 年 7 月 1 日に販売名を「クリアミン A 錠」から「クリアミン配合錠 A1.0」及び「クリアミン S 錠」から「クリアミン配合錠 S0.5」に変更の承認を得て、2009 年 9 月 25 日から販売した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、エルゴタミン酒石酸塩、無水カフェイン及びイソプロピルアンチピリンを配合した頭痛治療剤である。
- (2) 本剤は外層と内核からなる有核錠であり、S0.5 は A1.0 に比し、有効成分量を半量として承認されている。
- (3) 承認時迄の調査及び承認後の調査症例 451 例（平成 2 年度）において、副作用は 119 件（26.4%）に認められた。主な副作用は、食欲不振 28 件（6.2%）、吐気 15 件（3.3%）、胃部・腹部不快感 11 件（2.4%）、嘔吐 7 件（1.5%）等の消化器系及びふらつき 9 件（2.0%）、ねむけ 6 件（1.3%）等の精神神経系であった。  
重大な副作用（頻度不明）として、ショック、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、麦角中毒、エルゴタミン誘発性の頭痛、頭痛を主訴とする禁断症状、肝機能障害、黄疸、心筋虚血、心筋梗塞、線維症が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

クリアミン配合錠 A1.0

クリアミン配合錠 S0.5

#### (2) 洋名

CLEAMINE

#### (3) 名称の由来

- ・クリアミン配合錠 A1.0/S0.5 : 頭をすっきりさせる「clear」より合成した単語。
- ・クリアミン配合錠 S0.5 : A1.0 に比し有効成分量を半分「0.5」とし、剤形を小さくしたので「S」を付けた。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法), (2) 洋名 (命名法)

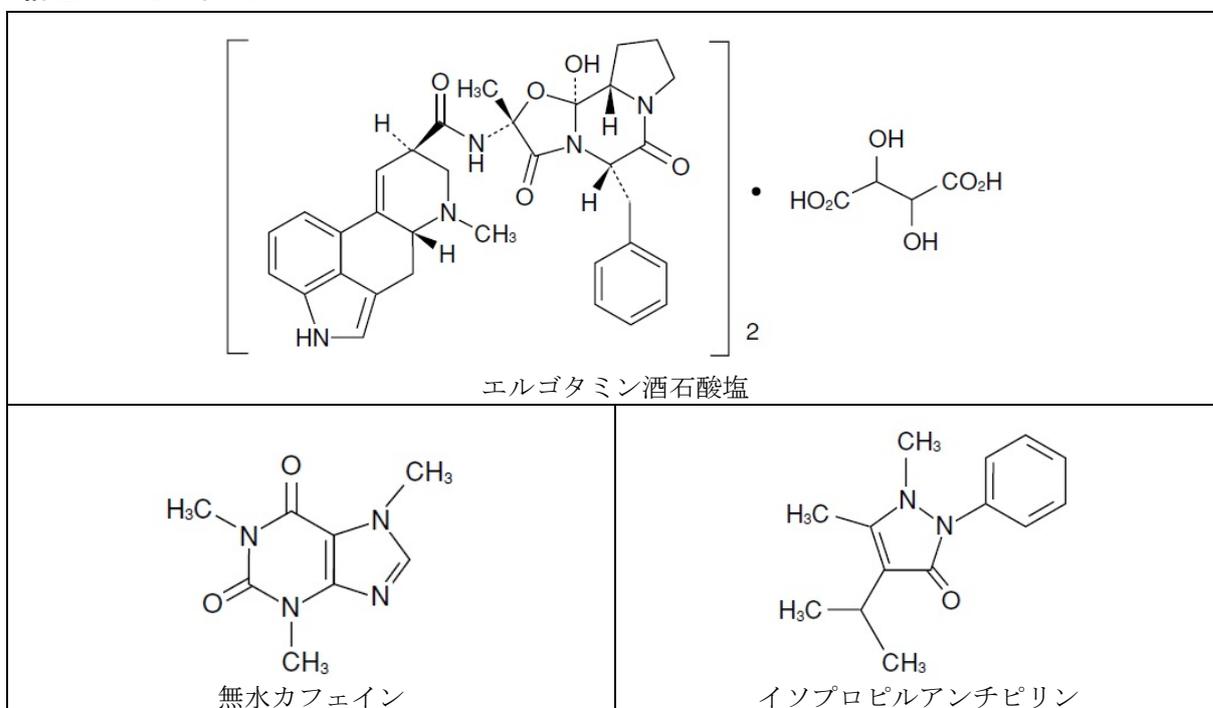
和名 (JAN)	洋名 (JAN)
エルゴタミン酒石酸塩	Ergotamine Tartrate
無水カフェイン	Anhydrous Caffeine
イソプロピルアンチピリン	Isopropylantipyrine

#### (3) ステム

エルゴタミン酒石酸塩 麦角アルカロイド誘導体 : (-)erg-

カフェイン N-メチルキサンチン系中枢神経興奮薬 : -fylline, -phylline

### 3. 構造式又は示性式



#### 4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
エルゴタミン酒石酸塩	$(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$	1313.41
無水カフェイン	$C_8H_{10}N_4O_2$	194.19
イソプロピルアンチピリン	$C_{14}H_{18}N_2O$	230.31

#### 5. 化学名 (命名法)

エルゴタミン酒石酸塩	(5' <i>S</i> )-5'-Benzyl-12'-hydroxy-2'-methylergotaman-3',6',18-trione hemitartrate (IUPAC)
無水カフェイン	1,3,7-Trimethyl-1 <i>H</i> -purine-2,6(3 <i>H</i> ,7 <i>H</i> )-dione (IUPAC)
イソプロピルアンチピリン	1,5-Dimethyl-4-(1-methylethyl)-2-phenyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrazol-3-one (IUPAC)

#### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

エルゴタミン酒石酸塩	別名: 酒石酸エルゴタミン
イソプロピルアンチピリン	別名: プロピフェナゾン

#### 7. CAS 登録番号

エルゴタミン酒石酸塩	379-79-3
無水カフェイン	58-08-2
イソプロピルアンチピリン	479-92-5

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

エルゴタミン酒石酸塩	無色の結晶又は白色～微黄白色若しくは灰白色の結晶性の粉末である。
無水カフェイン	白色の結晶又は粉末で、においはなく、味は苦い。
イソプロピルアンチピリン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。

##### (2) 溶解性

エルゴタミン酒石酸塩	水又はエタノール (95) に溶けにくい。
無水カフェイン	クロロホルムに溶けやすく、水、無水酢酸又は酢酸 (100) にやや溶けにくく、エタノール (95) 又はジエチルエーテルに溶けにくい。
イソプロピルアンチピリン	酢酸 (100) に極めて溶けやすく、エタノール (95) 又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

エルゴタミン酒石酸塩	融点：約 180°C (分解)
無水カフェイン	融点：235～238°C
イソプロピルアンチピリン	融点：103～105°C

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

エルゴタミン酒石酸塩	旋光度 エルゴタミン塩基 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -155～-165°
無水カフェイン	本品 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 5.5～6.5 である。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

### 3. 有効成分の確認試験法

エルゴタミン酒石酸塩	<p>(1) 呈色反応 本品を酢酸，酢酸エチル混液に溶かし，冷水中で振り混ぜながら硫酸を加えて放置するとき，液は紫色にを呈する。更に塩化鉄(Ⅲ)試液を加えるとき，液の色は青色～青紫色に変わる。</p> <p>(2) 呈色反応 本品を酒石酸溶液に溶かし，4-ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩化鉄(Ⅲ)試液を加えて振り混ぜるとき，液は青色を呈する。</p>
無水カフェイン	<p>(1) 沈殿反応 本品の水溶液にタンニン酸試液を滴加するとき，白色の沈殿を生じ，この沈殿は更にタンニン酸試液を滴加するとき溶ける。</p> <p>(2) 呈色反応 本品に過酸化水素試液及び塩酸を加えて蒸発乾固するとき，残留物は黄赤色を呈する。また，これをアンモニア試液を入れた容器の上にかざすとき，赤紫色に変わり，その色は水酸化ナトリウム試液を加えるとき，消える。</p> <p>(3) 呈色反応 本品の水溶液に酢酸及びピリジンを混和後，次亜塩素酸ナトリウム試液を加え放置する。これにチオ硫酸ナトリウム試液及び水酸化ナトリウム試液を加えるとき，黄色を呈する。</p>
イソプロピルアンチピリン	<p>(1) 呈色反応 本品の水溶液に塩化鉄(Ⅲ)試液を加えるとき，液は淡赤色を呈し，更に硫酸を加えるとき，微黄色に変わる。</p> <p>(2) 呈色反応 ヘキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム試液に塩化鉄(Ⅲ)試液を加え，これに本品の水溶液を加えるとき，液は徐々に暗緑色を呈する。</p> <p>(3) 沈殿反応 本品の水溶液にタンニン酸試液を滴加するとき，白色の沈殿を生じる。</p>

### 4. 有効成分の定量法

エルゴタミン酒石酸塩	非水滴定法 本品を酢酸(100)，無水酢酸混液に溶かし，過塩素酸で滴定する。
無水カフェイン	非水滴定法 本品を酢酸(100)，無水酢酸混液に溶かし，過塩素酸で滴定する。
イソプロピルアンチピリン	非水滴定法 本品を酢酸(100)，無水酢酸混液に溶かし，過塩素酸で滴定する。

#### 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	色調 剤形	形 状			本体コード 包装コード
		質量(mg)	直径(mm)	厚さ(mm)	
クリアミン配合錠 A1.0	外層が淡黄色で内核が白色の有核錠	510	11.5	5.6	本体：CLA NN210 包装：NN210
クリアミン配合錠 S0.5	外層がうすいだいだい色で内核が白色～灰色の有核錠	290	9.0	5.0	本体：NN215 包装：NN215

###### (2) 製剤の物性

(「IV-4.製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

###### (3) 識別コード

(「IV-1.(1)剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

###### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

有効成分	分量 (1 錠中)	
	クリアミン 配合錠 A1.0	クリアミン 配合錠 S0.5
エルゴタミン酒石酸塩	1mg	0.5mg
無水カフェイン	50mg	25mg
イソプロピルアンチピリン	300mg	150mg

###### (2) 添加物

###### クリアミン配合錠 A1.0

添加目的	添加物
賦形剤	乳糖, セルロース
結合剤	トウモロコシデンプン, ポリビニルアルコール (部分けん化物)
崩壊剤	カルメロースカルシウム
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム
着色剤	黄色 4 号 (タートラジン)

###### クリアミン配合錠 S0.5

添加目的	添加物
賦形剤	乳糖, セルロース
結合剤	トウモロコシデンプン, ポリビニルアルコール (部分けん化物), ヒドロキシプロピルセルロース
崩壊剤	カルメロースカルシウム
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム
着色剤	黄色 5 号

### (3) その他

該当記載事項なし

### 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

#### (1) 加速試験

本品につき加速試験 (40℃, 75%RH, 6 ヶ月) を行った結果, クリアミン配合錠 A1.0 及びクリアミン配合錠 S0.5 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。

#### ◇クリアミン配合錠 A1.0 加速試験 [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	
性状 <外層が淡黄色で内核が 白色の有核錠>	IG020 IG030	適合	同左	同左	同左	
溶出性 (%)	エルゴタミン酒石酸塩 <30分, 70%以上>	IG020	87~89	83~86	81~83	78~80
		IG030	80~90	77~86	71~82	72~79
	無水カフェイン <30分, 80%以上>	IG020	102~104	101~103	100~102	101~102
		IG030	101~102	100~102	99~101	100~102
	イソプロピルアンチピリン <30分, 80%以上>	IG020	101~103	100~101	98~100	99~101
		IG030	101~102	100~101	97~99	100~101
含量 (%) ※	エルゴタミン酒石酸塩 <90.0~110.0%>	IG020	99.4	97.3	94.1	91.2
		IG030	98.6	95.5	91.5	91.6
	無水カフェイン <90.0~110.0%>	IG020	100.8	101.2	100.0	101.4
		IG030	100.1	100.8	100.0	100.6
	イソプロピルアンチピリン <90.0~110.0%>	IG020	99.3	99.4	98.6	99.6
		IG030	99.4	99.3	98.8	99.3

※: 表示量に対する含有率 (%)

#### ◇クリアミン配合錠 S0.5 加速試験 [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	
性状 <外層がうすいだいだい色で 内核が白色~灰色の有核錠>	FG130 IG290 IG300	適合	同左	同左	同左	
溶出性 (%)	エルゴタミン酒石酸塩 <45分, 70%以上>	FG130	81~86	84~90	79~84	78~83
		IG290	86~89	78~82	80~85	78~82
		IG300	80~85	81~85	79~83	79~83
	無水カフェイン <45分, 80%以上>	FG130	102~104	100~102	101~104	100~102
		IG290	102~104	100~101	101~102	102~103
		IG300	102~103	101~103	100~103	101~103
イソプロピルアンチピリン <45分, 80%以上>	FG130	101~103	99~101	99~102	99~102	
	IG290	101~103	98~100	100~101	100~102	
	IG300	100~102	99~101	99~102	100~101	
含量 (%) ※	エルゴタミン酒石酸塩 <90.0~110.0%>	FG130	95.1	90.9	94.4	90.0
		IG290	97.5	95.4	93.4	91.4
		IG300	98.0	96.8	93.5	92.6
	無水カフェイン <95.0~105.0%>	FG130	100.8	100.5	101.1	101.8
		IG290	101.4	100.9	102.3	101.2
		IG300	101.1	101.1	101.7	101.6
イソプロピルアンチピリン <95.0~105.0%>	FG130	98.7	99.1	99.6	98.9	
	IG290	99.7	99.3	100.6	99.8	
	IG300	99.6	99.6	100.0	99.8	

※: 表示量に対する含有率 (%)

## (2) 無包装の安定性試験

◇クリアミン配合錠 A1.0 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	2週間	1ヵ月	3ヵ月
性状 <外層が淡黄色で内核が 白色の有核錠>	ET2301	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) (エルゴタミン酒石酸塩) <30分, 70%以上>	ET2301	83.3~87.4	81.3~86.6	80.2~83.5	79.1~82.6
溶出性 (%) (無水カフェイン) <30分, 80%以上>	ET2301	99.1~102.1	99.3~103.7	99.6~102.6	98.5~102.1
溶出性 (%) (イソプロピルアンチピリン) <30分, 80%以上>	ET2301	98.3~101.3	97.4~102.3	98.5~101.7	99.1~102.0
含量 (%) <sup>※1</sup> (エルゴタミン酒石酸塩) <90.0~110.0%>	ET2301	99.1	98.2	<b>96.0</b> (規格内) <sup>※2</sup>	<b>93.2</b> (規格内) <sup>※2</sup>
含量 (%) <sup>※1</sup> (無水カフェイン) <90.0~110.0%>	ET2301	101.4	100.8	100.0	100.0
含量 (%) <sup>※1</sup> (イソプロピルアンチピリン) <90.0~110.0%>	ET2301	100.4	99.3	98.8	99.0
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	ET2301	95	91	97	102

※1: 表示量に対する含有率 (%) ※2: 3%以上の含量低下を認めたが, 規格の範囲内であった。 変化あり: 太字

◇クリアミン配合錠 A1.0 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	2週間	1ヵ月	3ヵ月
性状 <外層が淡黄色で内核が 白色の有核錠>	ET2301	適合	<b>錠剤表面に亀裂</b>	<b>錠剤表面に亀裂</b>	<b>錠剤表面に亀裂</b>
溶出性 (%) (エルゴタミン酒石酸塩) <30分, 70%以上>	ET2301	83.3~87.4	84.4~88.6	84.3~88.6	84.4~87.3
溶出性 (%) (無水カフェイン) <30分, 80%以上>	ET2301	99.1~102.1	98.3~101.6	99.2~101.8	98.4~101.9
溶出性 (%) (イソプロピルアンチピリン) <30分, 80%以上>	ET2301	98.3~101.3	96.3~99.9	97.1~100.0	98.6~102.3
含量 (%) <sup>※1</sup> (エルゴタミン酒石酸塩) <90.0~110.0%>	ET2301	99.1	96.9	<b>96.0</b> (規格内) <sup>※2</sup>	<b>91.1</b> (規格内) <sup>※2</sup>
含量 (%) <sup>※1</sup> (無水カフェイン) <90.0~110.0%>	ET2301	101.4	102.4	100.7	100.8
含量 (%) <sup>※1</sup> (イソプロピルアンチピリン) <90.0~110.0%>	ET2301	100.4	101.0	99.6	99.7
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	ET2301	95	84	83	93

※1: 表示量に対する含有率 (%) ※2: 3%以上の含量低下を認めたが, 規格の範囲内であった。 変化あり: 太字

◇クリアミン配合錠 A1.0 無包装 室温, 曝光 [D65 光源, 気密容器]

測定項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	40 万 Lx・hr	80 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 <外層が淡黄色で内核が 白色の有核錠>	ET2301	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) (エルゴタミン酒石酸塩) <30 分, 70%以上>	ET2301	83.3~87.4	80.8~85.6	81.6~83.6	80.1~84.6
溶出性 (%) (無水カフェイン) <30 分, 80%以上>	ET2301	99.1~102.1	99.8~102.3	97.9~101.3	98.9~101.9
溶出性 (%) (イソプロピルアンチピリン) <30 分, 80%以上>	ET2301	98.3~101.3	100.6~103.1	98.2~101.8	99.9~102.5
含量 (%) * (エルゴタミン酒石酸塩) <90.0~110.0%>	ET2301	99.1	99.7	96.2	97.9
含量 (%) * (無水カフェイン) <90.0~110.0%>	ET2301	101.4	100.4	100.3	100.8
含量 (%) * (イソプロピルアンチピリン) <90.0~110.0%>	ET2301	100.4	98.8	98.7	100.6
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	ET2301	95	88	87	89

※：表示量に対する含有率 (%)

◇クリアミン配合錠 S0.5 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	2 週間	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 <外層はうすいだいだい色で 内核は白色~灰色の有核錠>	GT0301	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) (エルゴタミン酒石酸塩) <45 分, 70%以上>	GT0301	87.4~97.8	79.3~86.4	85.1~96.1	72.8~84.4
溶出性 (%) (無水カフェイン) <45 分, 80%以上>	GT0301	100.4~104.3	99.7~102.1	100.1~101.6	97.0~102.6
溶出性 (%) (イソプロピルアンチピリン) <45 分, 80%以上>	GT0301	98.7~102.1	98.2~99.8	97.3~100.3	96.5~100.4
含量 (%) *1 (エルゴタミン酒石酸塩) <90.0~110.0%>	GT0301	96.9	99.1	95.1	<b>92.6</b> (規格内) *2
含量 (%) *1 (無水カフェイン) <95.0~105.0%>	GT0301	100.6	101.7	101.8	101.4
含量 (%) *1 (イソプロピルアンチピリン) <95.0~105.0%>	GT0301	99.7	100.5	100.8	99.6
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	GT0301	98	96	103	106

※1：表示量に対する含有率 (%) ※2：3%以上の含量低下を認めたが、規格の範囲内であった。 変化あり：太字

◇クリアミン配合錠 S0.5 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	2週間	1ヵ月	3ヵ月
性状 <外層はうすいだいだい色で 内核は白色～灰色の有核錠>	GT0301	適合	錠剤表面に亀裂	錠剤表面に亀裂 光沢減少	錠剤表面に亀裂 光沢減少
溶出性 (%) (エルゴタミン酒石酸塩) <45分, 70%以上>	GT0301	87.4～97.8	75.7～87.1	75.7～87.3	70.2～83.2
溶出性 (%) (無水カフェイン) <45分, 80%以上>	GT0301	100.4～104.3	99.7～102.3	99.1～101.8	99.3～101.7
溶出性 (%) (イソプロピルアンチピリン) <45分, 80%以上>	GT0301	98.7～102.1	98.9～100.7	97.0～100.3	97.1～99.5
含量 (%) <sup>※1</sup> (エルゴタミン酒石酸塩) <90.0～110.0%>	GT0301	96.9	<b>93.8</b> (規格内) <sup>※2</sup>	94.3	<b>88.0</b> (規格外)
含量 (%) <sup>※1</sup> (無水カフェイン) <95.0～105.0%>	GT0301	100.6	102.7	102.2	102.1
含量 (%) <sup>※1</sup> (イソプロピルアンチピリン) <95.0～105.0%>	GT0301	99.7	101.0	101.8	100.2
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	GT0301	98	92	85	91

※1：表示量に対する含有率 (%) ※2：3%以上の含量低下を認めたが、規格の範囲内であった。 変化あり：太字

◇クリアミン配合錠 S0.5 無包装 室温, 曝光 [D65 光源, 気密容器]

測定項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	40万 Lx・hr	80万 Lx・hr	120万 Lx・hr
性状 <外層はうすいだいだい色で 内核は白色～灰色の有核錠>	GT0301	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) (エルゴタミン酒石酸塩) <45分, 70%以上>	GT0301	87.4～97.8	85.1～88.3	77.6～91.1	55.1 <sup>※2</sup> ～88.1
溶出性 (%) (無水カフェイン) <45分, 80%以上>	GT0301	100.4～104.3	95.8～100.1	95.2～99.5	97.5～101.2
溶出性 (%) (イソプロピルアンチピリン) <45分, 80%以上>	GT0301	98.7～102.1	96.9～99.6	95.8～98.4	95.4～100.8
含量 (%) <sup>※1</sup> (エルゴタミン酒石酸塩) <90.0～110.0%>	GT0301	96.9	96.9	96.7	96.3
含量 (%) <sup>※1</sup> (無水カフェイン) <95.0～105.0%>	GT0301	100.6	100.7	101.1	101.1
含量 (%) <sup>※1</sup> (イソプロピルアンチピリン) <95.0～105.0%>	GT0301	99.7	99.6	100.0	99.9
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	GT0301	98	97	100	92

※1：表示量に対する含有率 (%) ※2：11/12錠適合のため、規格に適合した。

本試験は、「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申), 平成11年8月20日」を参考に評価した。

## 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）

該当しない

## 7. 溶出性

### （1）溶出規格

クリアミン配合錠 A1.0 及びクリアミン配合錠 S0.5 は、日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められた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錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

（試験液に水 900mL を用い、パドル法により、50rpm で試験を行う）

#### 溶出規格 [クリアミン配合錠 A1.0]

	表示量	規定時間	溶出率
エルゴタミン酒石酸塩	1mg	30 分	70%以上
無水カフェイン	50mg		80%以上
イソプロピルアンチピリン	300mg		80%以上

#### 溶出規格 [クリアミン配合錠 S0.5]

	表示量	規定時間	溶出率
エルゴタミン酒石酸塩	0.5mg	45 分	70%以上
無水カフェイン	25mg		80%以上
イソプロピルアンチピリン	150mg		80%以上

## (2) 溶出試験<sup>2)</sup>

<クリアミン配合錠 A1.0>

◇エルゴタミン酒石酸塩

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

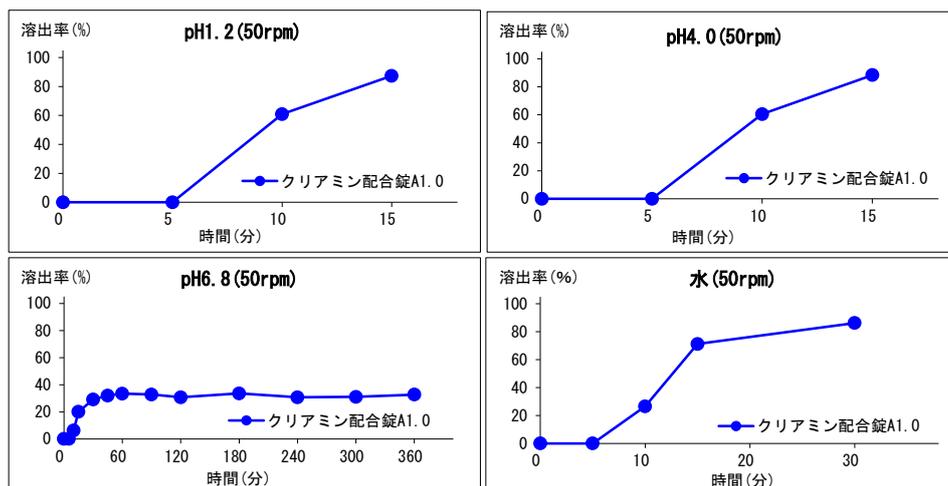
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、360 分以内に平均 50%以上溶出しなかった。
- ・ 水 (50rpm) では、30 分以内に平均 85%以上溶出した。

クリアミン配合錠 A1.0 は品質再評価における「エルゴタミン酒石酸塩 1mg・無水カフェイン 50mg・イソプロピルアンチピリン 300mg 錠」の標準製剤である。

(溶出曲線)



(n=6)

◇無水カフェイン

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

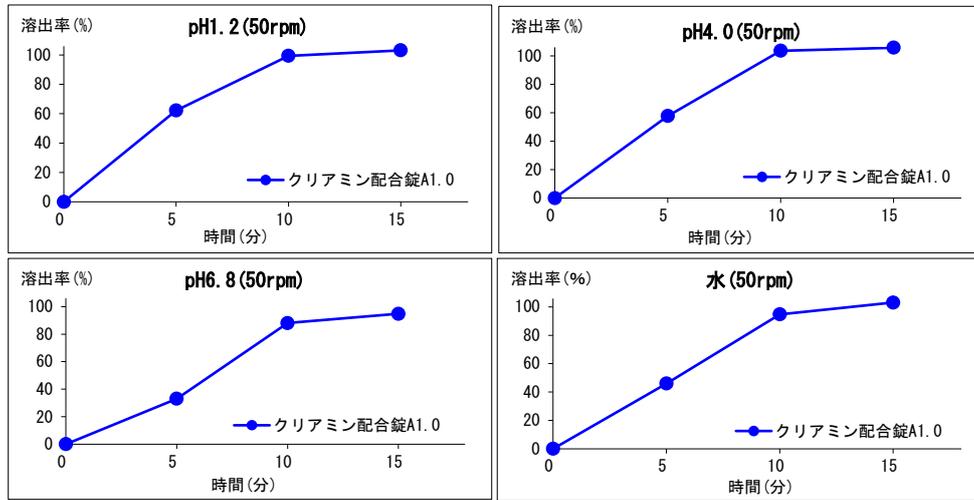
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。

クリアミン配合錠 A1.0 は品質再評価における「エルゴタミン酒石酸塩 1mg・無水カフェイン 50mg・イソプロピルアンチピリン 300mg 錠」の標準製剤である。

(溶出曲線)



(n=6)

◇イソプロピルアンチピリン

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

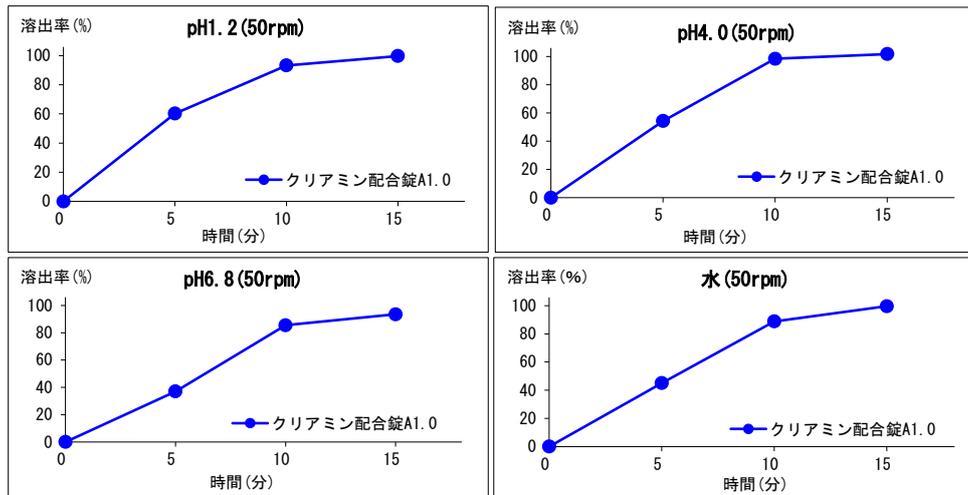
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。

クリアミン配合錠 A1.0 は品質再評価における「エルゴタミン酒石酸塩 1mg・無水カフェイン 50mg・イソプロピルアンチピリン 300mg 錠」の標準製剤である。

(溶出曲線)



(n=6)

<クリアミン配合錠 S0.5>

◇エルゴタミン酒石酸塩

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

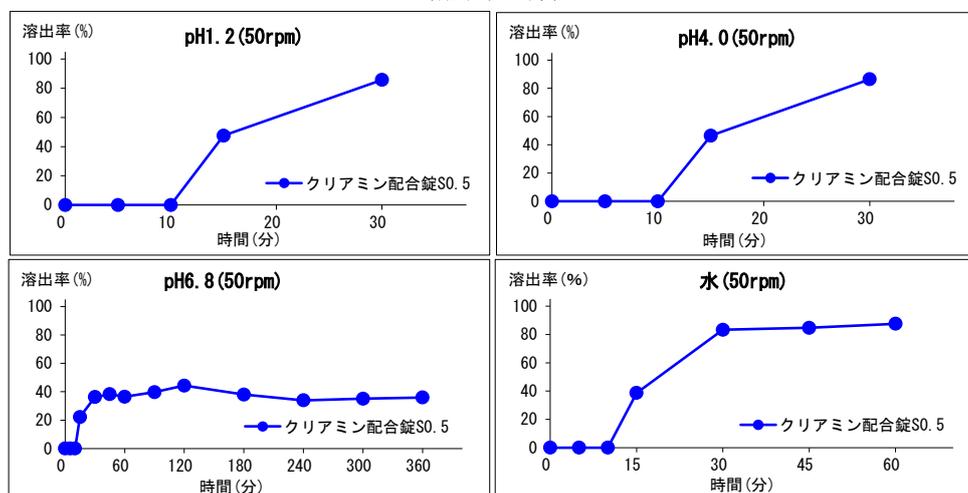
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、30 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、30 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、360 分以内に平均 50%以上溶出しなかった。
- ・ 水 (50rpm) では、60 分で平均 85%以上溶出した。

クリアミン配合錠 S0.5 は品質再評価における「エルゴタミン酒石酸塩 0.5mg・無水カフェイン 25mg・イソプロピルアンチピリン 150mg 錠」の標準製剤である。

(溶出曲線)



(n=6)

◇無水カフェイン

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

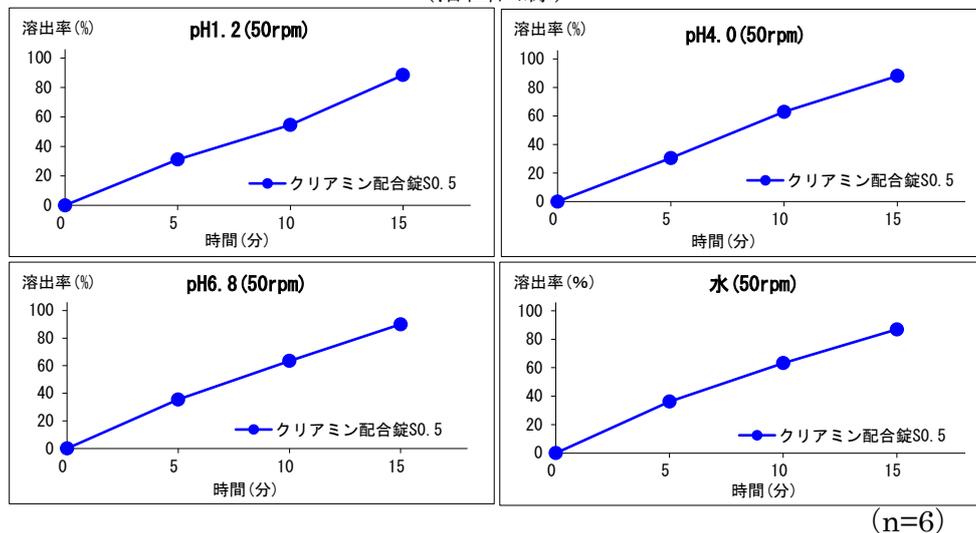
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。

クリアミン配合錠 S0.5 は品質再評価における「エルゴタミン酒石酸塩 0.5mg・無水カフェイン 25mg・イソプロピルアンチピリン 150mg 錠」の標準製剤である。

(溶出曲線)



◇イソプロピルアンチピリン

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

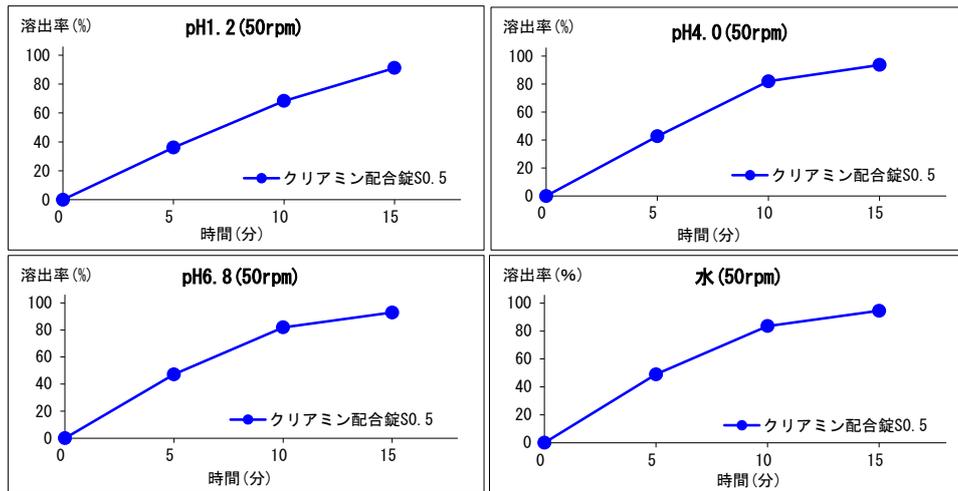
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。

クリアミン配合錠 S0.5 は品質再評価における「エルゴタミン酒石酸塩 0.5mg・無水カフェイン 25mg・イソプロピルアンチピリン 150mg 錠」の標準製剤である。

(溶出曲線)



(n=6)

## 8. 生物学的試験法

該当資料なし

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

<クリアミン配合錠 A1.0>

液体クロマトグラフィー

定量法にしたがって操作し、各成分の標準溶液及び試料溶液の保持時間はそれぞれ同一である。

<クリアミン配合錠 S0.5>

(1) 液体クロマトグラフィー

本品の含量均一性試験法にしたがって操作し、標準溶液及び試料溶液のエルゴタミン酒石酸塩の保持時間はそれぞれ等しい。

(2) 薄層クロマトグラフィー

各成分について、試料溶液及び標準溶液から得たスポットの R<sub>f</sub> 値は等しい。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：リン酸二水素カリウム，アセトニトリル混液

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 13. 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

## 14. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

血管性頭痛，片頭痛，緊張性頭痛

#### <効能又は効果に関連する使用上の注意>

家族性片麻痺性片頭痛，脳底型片頭痛，眼筋麻痺性片頭痛あるいは網膜片頭痛の患者には投与しないこと。

### 2. 用法及び用量

#### クリアミン配合錠 A1.0

通常成人，1回1錠を1日2～3回経口投与する。頭痛発作の前兆がある場合は1～2錠を頓用する。

なお，年齢・症状により適宜増減する。ただし，1週間に最高10錠までとする。

#### クリアミン配合錠 S0.5

通常成人，1回2錠を1日2～3回経口投与する。頭痛発作の前兆がある場合は2～4錠を頓用する。

なお，年齢・症状により適宜増減する。ただし，1週間に最高20錠までとする。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

クリアミン配合錠 A1.0 及びクリアミン配合錠 S0.5 で実施した一般臨床試験 305 例の有効率は，67.2%であった。また，二重盲検試験（クリアミン配合錠 A1.0）により本剤の有用性が認められている。<sup>3)～18)</sup>

疾患	有効率
血管性頭痛	70.6% (48/ 68)
片頭痛	78.7% (85/108)
緊張性頭痛	58.2% (57/ 98)
混合性頭痛	48.4% (15/ 31)

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

該当資料なし

##### 3) 安全性試験

該当資料なし

**4) 患者・病態別試験**

該当資料なし

**(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）**

該当資料なし

**2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要**

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

- (1) エルゴタミン酒石酸塩 : ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩
- (2) 無水カフェイン : テオフィリン, アミノフィリン
- (3) イソプロピルアンチピリン : ピラズロン系鎮痛解熱剤 (スルピリン水和物)

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 1) エルゴタミン酒石酸塩の血管に対する作用<sup>19)</sup>

エルゴタミン酒石酸塩0.37～0.5mgの静脈内注射により、健康人及び片頭痛の患者のいずれにおいても側頭動脈及び後頭動脈の拍動、振幅の約50%減少が認められた。片頭痛患者においては動脈拍動の振幅減少とほぼ並行して頭痛の消失が認められた。

##### 2) 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配合剤の鎮痛作用<sup>20)</sup>

マウスを用いた酢酸Writhing法, Haffner変法, 圧刺激法による鎮痛効果の検討結果において、3成分の配合剤はいずれの方法においても、イソプロピルアンチピリン単独と比較し高い鎮痛効果を示し、配合による相乗効果が認められた。

##### 3) エルゴタミン酒石酸塩とカフェインの協力作用<sup>21)</sup>

健康成人でのエルゴタミン酒石酸塩とカフェインの配合剤とエルゴタミン酒石酸塩単味剤の経口投与の比較において、より高い血中エルゴタミン濃度が配合剤で得られ、カフェインによるエルゴタミン酒石酸塩の消化管よりの吸収促進が認められた。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (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

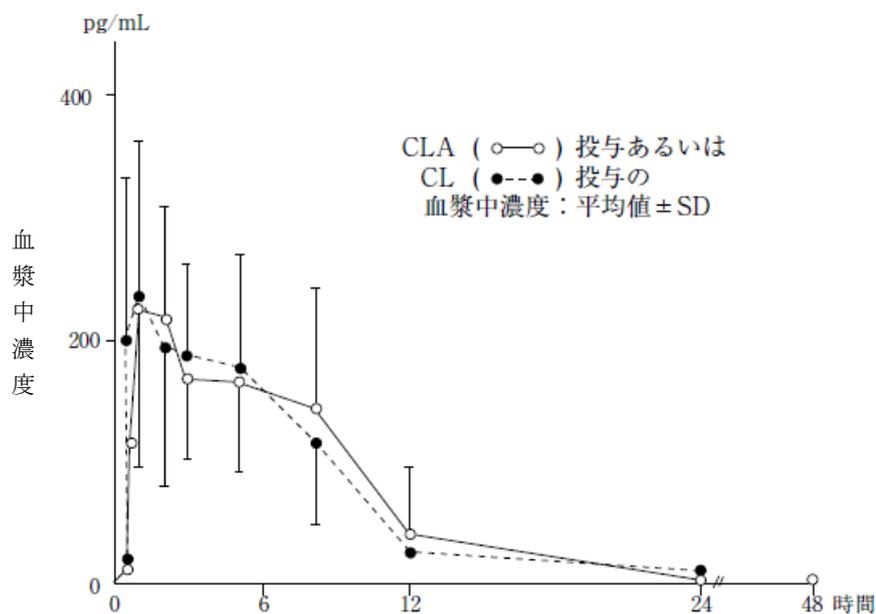
#### (2) 最高血中濃度到達時間

(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>22)</sup>

健常成人男子 24 名にクリアミン配合錠 A1.0 (CLA) 2 錠あるいはクリアミン配合錠 S0.5 (CL) 4 錠を単回経口投与した時の各成分の血漿中濃度を示す。

◇エルゴタミン酒石酸塩

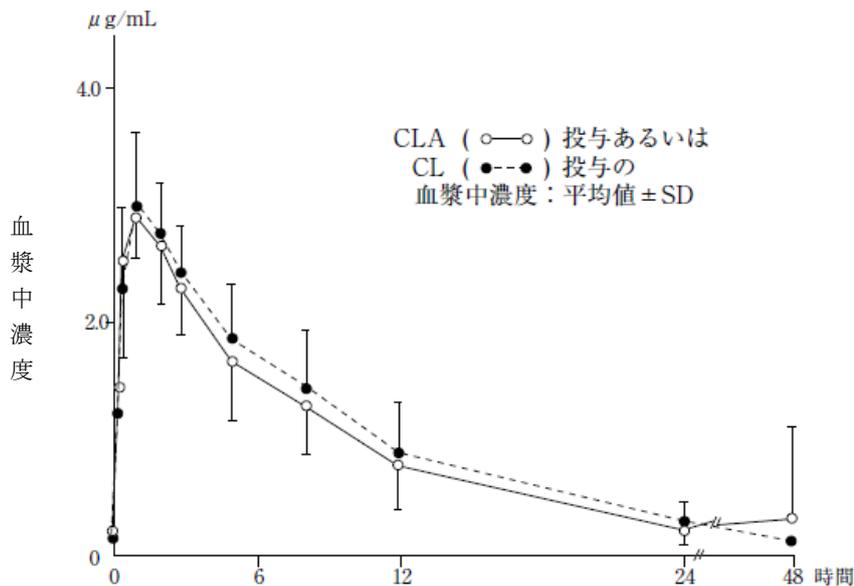


[血漿中濃度パラメーター]

	Tmax	Cmax(平均値±SD)	半減期
CLA	2.5 時間	297.7±103.4(pg/mL)	6.5 時間
CL	2.0 時間	303.5±124.9(pg/mL)	—

(CLA 2 錠あるいは CL 4 錠投与, 平均値±SD, n=24)

◇無水カフェイン

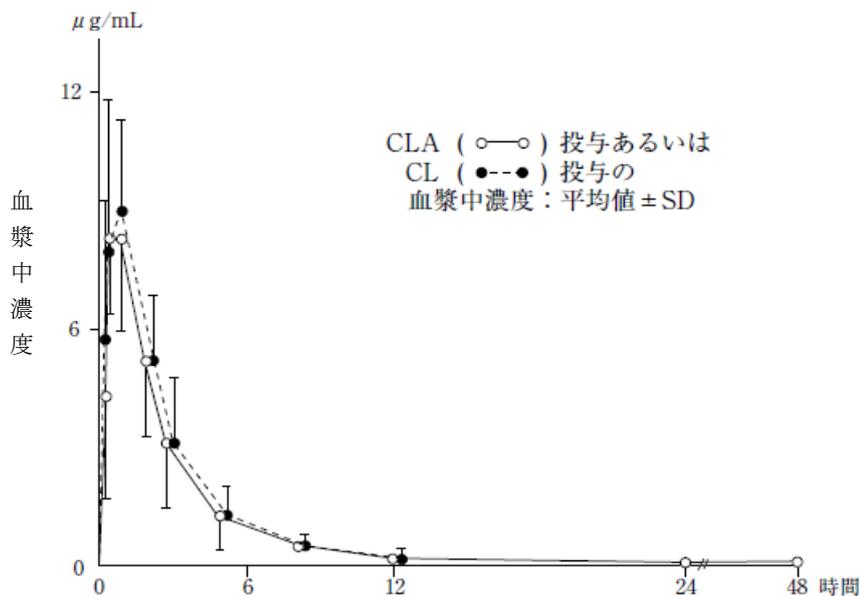


[血漿中濃度パラメーター]

	Tmax	Cmax(平均値±SD)	半減期
CLA	1.2 時間	3.0±0.38(μg/mL)	5.0 時間
CL	1.3 時間	3.2±0.49(μg/mL)	—

(CLA 2錠あるいはCL 4錠投与, 平均値±SD, n=24)

◇イソプロピルアンチピリン



[血漿中濃度パラメーター]

	Tmax	Cmax(平均値±SD)	半減期
CLA	0.8 時間	9.53±2.91(μg/mL)	1.9 時間
CL	0.9 時間	9.57±2.08(μg/mL)	—

(CLA 2錠あるいはCL 4錠投与, 平均値±SD, n=24)

**(4) 中毒域**

該当資料なし

**(5) 食事・併用薬の影響**

(「VIII - 7. 相互作用」の項参照)

**(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

**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**

該当資料なし

**(4) 消失速度定数**

該当資料なし

**(5) クリアランス**

該当資料なし

**(6) 分布容積**

該当資料なし

**(7) 血漿蛋白結合率**

該当資料なし

**3. 吸収**

該当資料なし

**4. 分布**

**(1) 血液-脳関門通過性**

該当資料なし

**(2) 血液-胎盤関門通過性**

(「VIII - 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

**(3) 乳汁への移行性**

(「VIII - 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

**(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**

該当資料なし

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

本剤に含まれるエルゴタミンは主に代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるので、本酵素の阻害作用を有する薬剤との併用に注意すること。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (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

## 8. 透析等による除去率

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

該当記載事項なし

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 末梢血管障害，閉塞性血管障害のある患者 [エルゴタミンの血管収縮作用により症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 狭心症の患者 [心電図の変化や，狭心症の発作を引き起こすおそれがある。]
- (3) 冠動脈硬化症の患者 [血管痙攣により狭心症や心筋梗塞を起こすおそれがある。]
- (4) コントロール不十分な高血圧症，ショック，側頭動脈炎のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- (5) 肝又は腎機能障害のある患者 [代謝障害により麦角中毒を起こすおそれがある。]
- (6) 敗血症患者 [血管に対する作用への感受性が増大し，感染を伴う壊疽が発症するおそれがある。]
- (7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）
- (8) 授乳婦（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）
- (9) 本剤，麦角アルカロイド（エルゴタミン等）又はピラゾロン系薬剤（スルピリン，アミノピリン等）に対し過敏症の既往歴のある患者
- (10) 心エコー検査により，心臓弁尖肥厚，心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- (11) HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル，ロピナビル・リトナビル，ネルフィナビル，ホスアンプレナビル，インジナビル，アタザナビル，サキナビル，ダルナビル），エファビレンツ，コビシスタット，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，ミデカマイシン，ロキシスロマイシン），アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール，ミコナゾール，フルコナゾール，ホスフルコナゾール，ボリコナゾール），テラプレビル，オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル，5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体作動薬（スマトリプタン，ゾルミトリプタン，エレトリプタン，リザトリプタン，ナラトリプタン），麦角アルカロイド（ジヒドロエルゴタミン，エルゴメトリン，メチルエルゴメトリン）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

（「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照）

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

## 5. 慎重投与内容とその理由

### 【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

- (1) 心臓障害のある患者〔血管痙攣により狭心症様の胸痛及び窮迫，一過性洞頻脈が起こるおそれがある。〕
- (2) 血液障害（貧血，白血球減少等）のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (3) 緑内障の患者〔カフェインの眼圧上昇作用により，症状を悪化させるおそれがある。〕
- (4) 本人又は両親，兄弟にほかの薬物に対するアレルギー，蕁麻疹，気管支喘息，アレルギー性鼻炎，食物アレルギー等のみられる患者

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 過敏症状等を予測するため十分な問診を行うこと。
- (2) 原則として，長期投与を避けること。
- (3) めまい等があらわれることがあるので，本剤投与中の患者には，自動車の運転等危険を伴う機械の作業に注意させること。
- (4) エルゴタミンの血管収縮作用を増強するおそれがあるので過度の喫煙を避けさせること。

## 7. 相互作用

本剤に含まれるエルゴタミンは主に代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるので，本酵素の阻害作用を有する薬剤との併用に注意すること。

### (1) 併用禁忌とその理由

#### 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>HIV プロテアーゼ阻害剤</b> リトナビル（ノービア）， ロピナビル・リトナビル（カレトラ）， ネルフィナビル（ビラセプト）， ホスアンプレナビル（レクシヴァ）， インジナビル（クリキシバン）， アタザナビル（レイアタツ）， サキナビル（インビラーゼ）， ダルナビル（プリジスタ） <b>エファビレンツ（ストックリン）</b> <b>コピシタット含有製剤（スタリビルド）</b> <b>マクロライド系抗生物質</b> エリスロマイシン（エリスロシン等）， ジョサマイシン（ジョサマイシン等）， クラリスロマイシン（クラリシッド等）， ミデカマイシン（メデマイシン等）， ロキシスロマイシン（ルリッド等） <b>アゾール系抗真菌薬</b> イトラコナゾール（イトリゾール等）， ミコナゾール（フロリード等）， フルコナゾール（ジフルカン等）， ホスフルコナゾール（プロジフ）， ボリコナゾール（ブイフェンド） テラプレビル（テラビック）	エルゴタミンの血中濃度が上昇し，血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する競合的阻害作用により，エルゴタミンの代謝が阻害される。

続き

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル（ヴィキラックス）	エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	リトナビルの CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、エルゴタミンの代謝が阻害される。
5-HT <sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬 スマトリプタン（イミグラン等）、 ゾルミトリプタン（ゾーミック等）、 エレクトリプタン（レルパックス）、 リザトリプタン（マクサルト）、 ナラトリプタン（アマージ） 麦角アルカロイド ジヒドロエルゴタミン（ジヒデルゴット等） エルゴメトリン（エルゴメトリン）、 メチルエルゴメトリン（メテルギン等）	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 なお、5-HT <sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬と本剤を前後して投与する場合は 24 時間以上の間隔をあけて投与すること。	これらの薬剤との薬理的な相加作用により、相互に作用（血管収縮作用）を増強させる。

## （２）併用注意とその理由

### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β-遮断剤 プロプラノロール等	エルゴタミンの末梢血管収縮作用が強くあらわれることがある。	β-遮断剤との薬理的相加作用により、相互に作用（血管収縮作用）が増強される。

## 8. 副作用

### （１）副作用の概要

承認時迄の調査及び承認後の調査症例 451 例（平成 2 年度）において、副作用は 119 件（26.4%）に認められた。主な副作用は、食欲不振 28 件（6.2%）、吐気 15 件（3.3%）、胃部・腹部不快感 11 件（2.4%）、嘔吐 7 件（1.5%）等の消化器系及びふらつき 9 件（2.0%）、ねむけ 6 件（1.3%）等の精神神経系であった。

### （２）重大な副作用と初期症状（頻度不明）

- 1) **ショック**：脈拍の異常，呼吸困難，顔面蒼白，血圧低下等のショック症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような場合には，適切な処置を行うこと。
- 2) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 3) **麦角中毒：血管攣縮，動脈内膜炎，チアノーゼ，壊疽等の麦角中毒症状**を起こすことがあるので，四肢のしびれ感，ピリピリ感及び痛み，脈の消失等の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。また，腎血流障害による腎機能障害，脳血流障害による意識障害，麻痺等を伴うこともある。（特に長期又は大量投与によりあらわれることがある。）
- 4) **エルゴタミン誘発性の頭痛，頭痛を主訴とする禁断症状**：長期連用によりエルゴタミン誘発性の頭痛があらわれることがあり，また，投与を急に中止すると，頭痛を主訴とする禁断症状があらわれることがある。

続き

- 5) **肝機能障害, 黄疸** : AST (GOT) , ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝機能障害, 黄疸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。
- 6) **心筋虚血, 心筋梗塞** : 心筋虚血, 心筋梗塞を起こすことがあるので, 前胸痛等の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) **繊維症** : 長期連用により, **胸膜, 後腹膜又は心臓弁の繊維症**があらわれたとの報告がある。

(3) その他の副作用

	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満
<b>過 敏 症</b> <sup>(注)</sup>	局所性浮腫, そう痒感, 蕁麻疹, 呼吸困難	発疹
<b>血 液</b> <sup>(注)</sup>	顆粒球減少, 血小板減少, 貧血	
<b>腎 臓</b> <sup>(注)</sup>	腎障害	
<b>消 化 器</b>	食欲不振	悪心, 嘔吐, 下痢, 腹痛
<b>循 環 器</b>	心悸亢進, 徐脈, 頻脈, 胸部不快感, 血圧上昇	
<b>精神神経系</b>	不安, 振戦, 頭痛, 眩暈	不眠, めまい, 眠気
<b>運 動 器</b> <sup>(注)</sup>	四肢筋痛, 四肢脱力感	知覚異常 (四肢のしびれ感, ピリピリ感)
<b>そ の 他</b>	瞳孔縮小又は拡大	けん怠感

注) このような場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

		クリアミン 配合錠 A1.0	クリアミン 配合錠 S0.5	合 計
総症例数		344	107	451
副作用発現症例数		82	4	86
副作用発現件数(%)		113 件	6 件	119 件(26.4)
消化器系	食欲不振	27(7.8)	1(0.9)	28(6.2)
	吐 気	14(4.1)	1(0.9)	15(3.3)
	嘔 吐	7(2.0)	—	7(1.5)
	胃部・腹部不快感	11(3.2)	—	11(2.4)
	悪 心	5(1.5)	1(0.9)	6(1.3)
	胃 痛	4(1.2)	—	4(0.9)
	腹部膨満感	3(0.9)	—	3(0.7)
	胸やけ	2(0.6)	—	2(0.4)
	むかつき	1(0.3)	—	1(0.2)
	胃もたれ	1(0.3)	—	1(0.2)
	食道痛	1(0.3)	—	1(0.2)
	腹 痛	1(0.3)	1(0.9)	2(0.4)
	便 秘	5(1.5)	—	5(1.1)
	下 痢	2(0.6)	—	2(0.4)
口 渇	1(0.3)	—	1(0.2)	
神経系	ふらつき	9(2.3)	—	9(2.0)
	ねむけ	6(1.6)	—	6(1.3)
	めまい	3(0.8)	—	3(0.7)
	不 眠	1(0.3)	—	1(0.2)
	耳鳴り	1(0.3)	—	1(0.2)
	視力低下	—	1(0.9)	1(0.2)
運動器	足のしびれ	—	1(0.9)	1(0.2)
その他	けん怠感	5(1.5)	—	5(1.1)
	発 疹	2(0.5)	—	2(0.4)
	脱力感	1(0.3)	—	1(0.2)

#### (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

該当資料なし

#### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) **禁忌**：本剤，麦角アルカロイド（エルゴタミン等）又はピラゾロン系薬剤（スルピリン，アミノピリン等）に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) **慎重投与**：本人又は両親，兄弟にほかの薬物に対するアレルギー，蕁麻疹，気管支喘息，アレルギー性鼻炎，食物アレルギー等のみられる患者には慎重に投与すること。
- 3) **重要な基本的注意**：過敏症状等を予測するため十分な問診を行うこと。
- 4) **重大な副作用**：①脈拍の異常，呼吸困難，顔面蒼白，血圧低下等のショック症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような場合には，適切な処置を行うこと。②中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 5) **その他の副作用**：過敏症（局所性浮腫，そう痒感，蕁麻疹，呼吸困難，発疹）があらわれた場合には投与を中止すること。

#### 9. 高齢者への投与

本剤は血管収縮作用を有しており，高齢者では過度の血管収縮は好ましくないと考えられるので慎重に投与すること。

#### 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投与しないこと。〔エルゴタミン酒石酸塩には子宮収縮作用及び胎盤，臍帯における血管収縮作用がある。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕
- (3) イソプロピルアンチピリンを妊娠末期のラットに投与した実験で，弱い胎仔の動脈管収縮が報告されている。

#### 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。（使用経験がない。）

#### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

#### 13. 過量投与

- (1) **徴候，症状**：悪心，嘔吐，傾眠，昏迷，錯乱，頻脈，めまい，呼吸抑制，高血圧又は低血圧，痙攣，ショック，昏睡，麦角中毒症状（四肢のしびれ感，ピリピリ感及び痛み，チアノーゼ，脈の消失等。処置がなされず進行すると壊疽を起こすおそれがある。また，腎血流障害による腎機能障害，脳血流障害による意識障害，麻痺等を伴うこともある。）。
- (2) **処置**：一般的な薬物除去法（催吐，胃洗浄，瀉下等）により本剤を除去する。また，呼吸の維持，低血圧の補正，痙攣防止を行う。末梢血管の攣縮には加温し，虚血状態の四肢を保護する。血管拡張剤投与は有効であるが，すでに低血圧のある患者には悪化しないよう慎重に投与すること。

#### 14. 適用上の注意

**薬剤交付時**：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。)

#### 15. その他の注意

非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

#### 16. その他

該当記載事項なし

## 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

該当資料なし

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>23)</sup>

ICR 系マウス（雄・雌）及び Wistar 系ラット（雄・雌）を用いて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の配合剤で行なった急性毒性試験の結果は次のとおりである。

LD <sub>50</sub> (mg/kg) ; P.O.	IRC 系マウス		Wistar 系ラット	
	♂	♀	♂	♀
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	1700	1570	2800	2420
エルゴタミン酒石酸塩＋無水カフェイン	505	510	485	460
イソプロピルアンチピリン	1070	920	3100	2550

- ・中毒症状：自発運動の低下，失調性歩行，静居性，脱力症状などが主徴であった。
- ・死因：死亡例の倍検結果からは，直接死亡と結びつけられる変化は認められなかった。

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤	クリアミン配合錠 A1.0	劇薬
	クリアミン配合錠 S0.5	劇薬
有効成分	エルゴタミン酒石酸塩	劇薬
	無水カフェイン	劇薬 <sup>注1)</sup>
	イソプロピルアンチピリン	劇薬 <sup>注2)</sup>

注1) 1個中0.25g以下を含有するもの、0.5%以下を含有する内用液剤であって1容器中0.25g以下を含有するもの、2.5%以下を含有する散剤及び顆粒剤、1容器中55mg以下を含有する内用液剤、5%以下を含有する体外診断薬及び1容器中2.8g以下を含有する体外診断薬は除かれる。

注2) 1個中0.5g以下を含有するものは除かれる。

### 2. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること。(3年：安定性試験結果に基づく)

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

(「規制区分」の項参照)

#### (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)

くすりのしおり：有

(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目)を参照)

#### (3) 調剤時の留意点について

特になし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

	PTP包装
クリアミン配合錠 A1.0	100錠(10錠×10), 500錠(10錠×50) 1000錠(10錠×100)
クリアミン配合錠 S0.5	100錠(10錠×10), 500錠(10錠×50) 1000錠(10錠×100)

### 7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム，アルミニウム箔

### 8. 同一成分・同効薬

同効薬：片頭痛薬用剤として ジヒデルゴット錠 1mg

### 9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
クリアミン配合錠 A1.0	2009年7月1日	22100AMX01646000
クリアミン配合錠 S0.5	2009年7月1日	22100AMX01645000

旧販売名	承認年月日	承認番号
クリアミンA錠	1965年7月8日	(40A) 第3657号
クリアミンS錠	1989年7月27日	(01AM) 第386号

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
クリアミン配合錠 A1.0	2009年9月25日
クリアミン配合錠 S0.5	2009年9月25日

旧販売名	薬価基準収載年月日
クリアミンA錠	1979年2月1日
クリアミンS錠	1990年7月13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

再評価結果公表年月日(薬効) : 1985年7月30日(クリアミンA錠)

内容 :

	再評価結果	再評価前
効能・効果	血管性頭痛, 片頭痛, 緊張性頭痛	血管性頭痛, 片頭痛, 緊張性頭痛, 頭部外傷性頭痛
用法・用量	通常成人, 1回1錠を1日2~3回経口投与する。頭痛発作の前兆がある場合は, 1~2錠を頓用する。 なお, 年齢・症状により適宜増減する。ただし, 1週間に最高10錠までとする。	通常成人, 1回1錠を1日2~3回経口投与する。頭痛発作の前兆がある場合は, 1~2錠を頓用する。 なお, 年齢・症状により適宜増減する。ただし, 1週間に最高10錠までとする。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は, 投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の項参照)

16. 各種コード

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 コード	HOT(9桁) コード
クリアミン配合錠 A1.0	1149109F1034	621499601	114996802
クリアミン配合錠 S0.5	1149115F1030	621499701	114997502

17. 保険給付上の注意

なし

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 日医工株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 日医工株式会社 社内資料 (溶出試験)
- 3) 花島 浩：基礎と臨床 24(6), 3303 (1990)
- 4) 斉藤敏二：基礎と臨床 24(6), 3309 (1990)
- 5) 間中信也ほか：基礎と臨床 24(6), 3315 (1990)
- 6) 喜多村孝一ほか：薬理と治療 7, 1341 (1979)
- 7) 花島 浩：現代の診療 20(10), 1915 (1978)
- 8) 片山宗一ほか：現代の診療 20(10), 1923 (1978)
- 9) 松本正久：現代の診療 20(10), 1927 (1978)
- 10) 佐藤洋ほか：現代の診療 20(10), 1933 (1978)
- 11) 杉山義昭：現代の診療 20(10), 1937 (1978)
- 12) 川上敬三：クリアミンA錠 文献集Ⅱ p.14
- 13) 飯田光男ほか：クリアミンA錠 文献集Ⅱ p.20
- 14) 福間誠之：クリアミンA錠 文献集Ⅱ p.27
- 15) 上枝一成：クリアミンA錠 文献集Ⅱ p.31
- 16) 福内靖男：クリアミンA錠 文献集Ⅱ p.34
- 17) 花島浩：クリアミンA錠 文献集Ⅱ p.38
- 18) 日医工株式会社 社内資料 (再評価申請資料)
- 19) Graham J. R. et al : Archs Neurol. Psychiat. 39, 737 (1938)
- 20) 笠間俊男ほか：現代の診療 20(8), 1229 (1978)
- 21) Schmidt R. et al : Europ. J. Clin. Pharmacol. 7, 213 (1974)
- 22) 日医工株式会社 社内資料 (クリアミン錠の同等性試験に関する資料)
- 23) 豊島滋ほか：現代の診療 20, 1221 (1978)

### 2. その他の参考文献

なし

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

なし

### **2. 海外における臨床支援情報**

なし

## **X III. 備考**

### **その他の関連資料**

なし