

貯法：室温保存

有効期間：3年

	A1.0	S0.5
承認番号	22100AMX01646000	22100AMX01645000
販売開始	1979年2月	1990年7月

頭痛治療剤

劇薬

クリアミン®配合錠A1.0 クリアミン®配合錠S0.5 Cleamine Combination Tablets

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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。]
- 2.2 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。]
- 2.3 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。]
- 2.4 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。]
- 2.5 肝又は腎機能障害のある患者 [9.2、9.3 参照]
- 2.6 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。]
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5.1、9.5.2 参照]
- 2.8 授乳婦 [9.6 参照]
- 2.9 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
- 2.10 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。]
- 2.11 HIVプロテアーゼ阻害剤 (リトナビル含有製剤、ダルナビル含有製剤)、コピシスタット含有製剤、マクロライド系抗生物質 (エリスロマイシン、ジョキサマイシン、クラリスロマイシン、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 (経口剤、注射剤、口腔用剤)、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ボリコナゾール、ボサコナゾール)、レテルモビル、エンシトレルビル、レナカパビル、ロナファルニブ、セリチニブ、5-HT_{1B/1D}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 (エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン) を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.12 12時間以内にアデノシン (アデノスキャン) を使用する患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	クリアミン配合錠A1.0
有効成分	1錠中 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
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、黄色4号 (タートラジン)
販売名	クリアミン配合錠S0.5
有効成分	1錠中 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
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、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、ステアリン酸マグネシウム、黄色5号

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

血管性頭痛、片頭痛、緊張性頭痛

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

6. 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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 過敏症状等を予測するため十分な問診を行うこと。
- 8.2 原則として、長期投与を避けること。
- 8.3 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。
- 8.4 エルゴタミンの血管収縮作用を増強するおそれがあるため過度の喫煙を避けさせること。

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 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、一過性洞頻脈が起るおそれがある。
 - 9.1.2 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。
 - 9.1.3 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。
 - 9.1.4 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

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

9.2 腎機能障害患者

代謝障害により麦角中毒を起こすおそれがある。[2.5 参照]

9.3 肝機能障害患者

代謝障害により麦角中毒を起こすおそれがある。[2.5 参照]

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。[2.7 参照]

9.5.2 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。[2.7 参照]

9.6 授乳婦

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。[2.8 参照]

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

本剤は血管収縮作用を有しており、過度の血管収縮は好ましくないと考えられる。

10. 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。

*** 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
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル含有製剤 (ノービア、カレトラ、パキロビッド)、 ダルナビル含有製剤 (プリジスタ、プレジコビックス、シムツーザ) コピシスタット含有製剤 (ゲンボイヤ、シムツーザ、プレジコビックス) マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン (エリスロシン)、 ジョサマイシン、クラリスロマイシン (クラリシッド、クラリス)、 ロキシシロマイシン (ルリッド) アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール (イトリゾール)、 ミコナゾール (経口剤、注射剤、口腔用剤) (フロリード、オラビ)、 フルコナゾール (ジフルカン)、 ホスフルコナゾール (プロジフ)、 ポリコナゾール (ブイフェンド)、 ボサコナゾール (ノクサフィル) レテルモビル (プレバイミス) エンシトレルビル (ゾコーバ) レナカパビル (シュンレンカ) ロナファルニブ (ゾキンヴェイ) セリチニブ (ジカディア) [2.11 参照]	エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管収縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	これらの薬剤がCYP3A4を阻害することにより、エルゴタミンの代謝が阻害される。

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 (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 (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 エルゴメトリン、 メチルエルゴメトリン (パルタンM) [2.11 参照]	血圧上昇又は血管収縮が増強されるおそれがある。 なお、5-HT _{1B/1D} 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。
* アデノシン (アデノシキャン) [2.12 参照]	本剤によりアデノシンによる冠血流速度の増加及び冠血管抵抗の減少を抑制し、虚血診断に影響を及ぼすことがある。アデノシン (アデノシキャン) を投与する場合は12時間以上の間隔をあけること。	本剤はアデノシン受容体に拮抗するため、アデノシンの作用を減弱させる。

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
ダサチニブ アミオダロン	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これら薬剤のCYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
スチリベントール	本剤の血中濃度が上昇し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	スチリベントールはCYP3A4を阻害する。
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。
アドレナリン ノルアドレナリン フェニレフリン	これら薬剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	本剤の血管平滑筋収縮作用により、血圧上昇作用を増強すると考えられている。
エチレフリン	血圧の異常上昇をきたすことがあるので、そのような場合はクロロプロマジンの静注を行う。	エチレフリンの昇圧作用と本剤の末梢血管収縮作用により血圧が上昇する。
ドロキシドパ	ドロキシドパの作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	相加的に作用 (末梢血管収縮作用) を増強させる。
プロモクリプチン	血圧上昇、頭痛、痙攣等があらわれるおそれがある。	機序は明確ではないが、プロモクリプチンはエルゴタミンの血管収縮作用、血圧上昇作用等に影響を及ぼすと考えられる。

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 ショック (頻度不明)

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。

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明)

11.1.3 麦角中毒 (頻度不明)

血管収縮、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、ビリビリ感及び痛み、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。)

11.1.4 エルゴタミン誘発性の頭痛 (頻度不明)、頭痛を主訴とする禁断症状 (頻度不明)

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。

11.1.5 肝機能障害 (頻度不明)、黄疸 (頻度不明)

AST、ALT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。

11.1.6 心筋虚血 (頻度不明)、心筋梗塞 (頻度不明)

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。

11.1.7 線維症 (頻度不明)

長期連用により、胸膜、後腹膜又は心臓弁の線維症があらわれたとの報告がある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症		発疹	局所性浮腫、そう痒感、蕁麻疹、呼吸困難
血液			顆粒球減少、血小板減少、貧血
腎臓			腎障害
消化器	食欲不振	悪心、嘔吐、下痢、腹痛	
循環器			心悸亢進、徐脈、頻脈、胸部不快感、血圧上昇
精神神経系		不眠、めまい、眠気	不安、振戦、頭痛、眩暈
運動器		知覚異常(四肢のしびれ感、ピリピリ感)	四肢筋痛、四肢脱力感
その他		倦怠感	瞳孔縮小又は拡大

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

13. 過量投与

13.1 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。)

13.2 処置

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

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

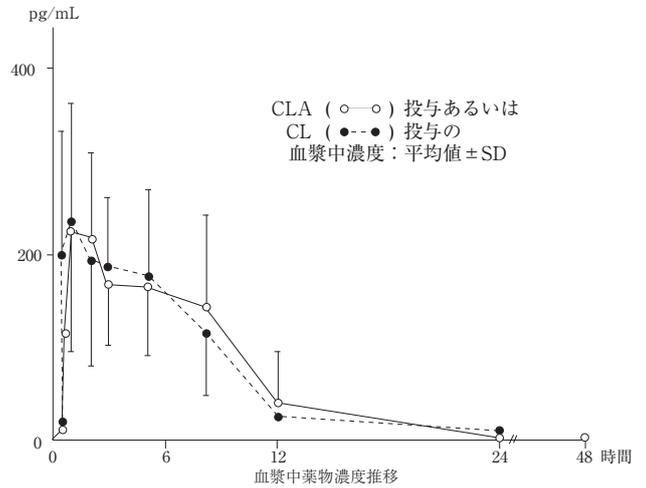
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性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。

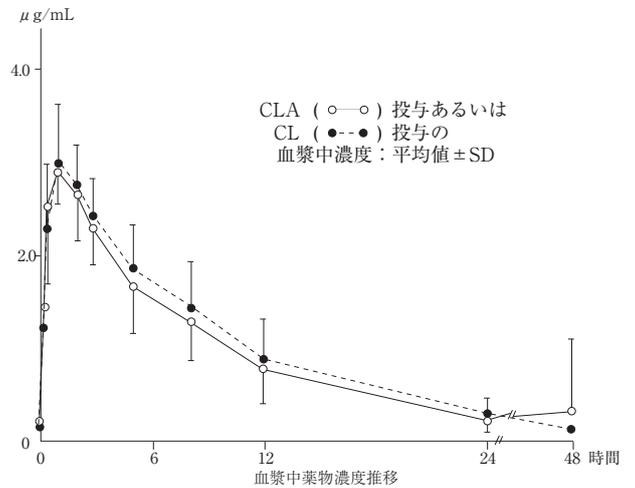
(エルゴタミン酒石酸塩)



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)	-

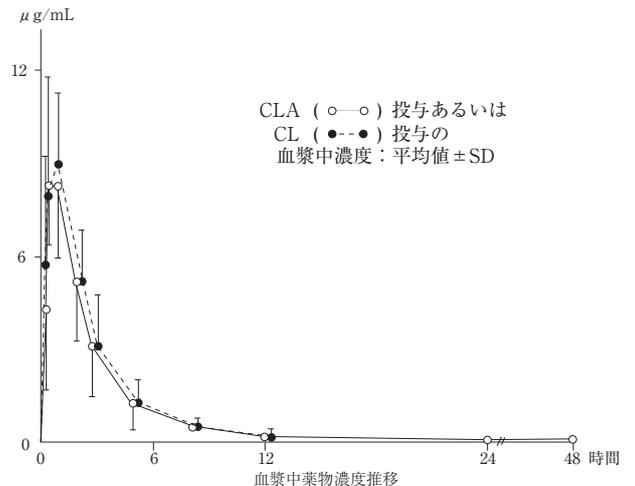
(無水カフェイン)



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)	-

(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)	-

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内一般臨床試験

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67.5% (206/305例)であった。

副作用は、14.1% (43/305例)に認められ、主なものは食欲不振 (19例)、胃部・腹部不快感 (8例)、悪心・嘔吐 (6例)であった^{2,16)}。

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	59.2% (58/98)
混合性頭痛	48.4% (15/31)

17.1.2 国内二重盲検試験

血管性頭痛患者を対象とし、エルゴタミン酒石酸塩1mg、カフェイン50mgを含有する薬剤を対照薬として行った二重盲検試験 (クリアミン配合錠A1.0) において、本剤の有効率は56.8% (50/88例)であった。

副作用は、本剤群で37.2% (32/86例)に認められ、主なものは吐き気 (13例)、食欲不振 (4例)、嘔吐 (4例)、便秘 (4例)等の消化器症状とふらふら感 (7例)、眠気 (4例)であった¹⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 エルゴタミン酒石酸塩の血管に対する作用

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¹⁸⁾。

18.1.2 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

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¹⁹⁾。

18.1.3 エルゴタミン酒石酸塩とカフェインの協力作用

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²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 エルゴタミン酒石酸塩

一般的名称：エルゴタミン酒石酸塩 (Ergotamine Tartrate)

化学名：(5S)-5'-Benzyl-12-hydroxy-2-methylergotaman-3',6,18-trione hemitartrate

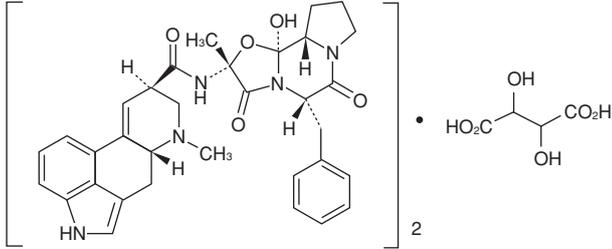
分子式：(C₃₈H₅₃N₅O₈)₂ · C₄H₆O₆

分子量：1313.41

性状：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。

水又はエタノール (95) に溶けにくい。

化学構造式：



融点：約180°C (分解)

19.2 無水カフェイン

一般的名称：無水カフェイン (Anhydrous Caffeine)

化学名：1,3,7-Trimethyl-1H-purine-2,6,3H,7H-dione

分子式：C₈H₁₀N₄O₂

分子量：194.19

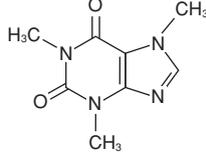
性状：白色の結晶又は粉末で、においはなく、味は苦い。

クロロホルムに溶けやすく、水、無水酢酸又は酢酸 (100) にやや溶けにくい、

エタノール (95) 又はジエチルエーテルに溶けにくい。

1.0gを水100mLに溶かした液のpHは5.5~6.5である。

化学構造式：



融点：235~238°C

19.3 イソプロピルアンチピリン

一般的名称：イソプロピルアンチピリン (Isopropylantipyrine)

化学名：1,5-Dimethyl-4-(1-methylethyl)-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one

分子式：C₁₄H₁₈N₂O

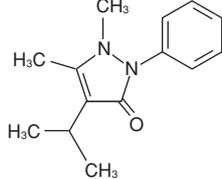
分子量：230.31

性状：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。

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。

化学構造式：



融点：103~105°C

22. 包装

〈クリアミン配合錠A1.0〉

100錠 [10錠×10：PTP：乾燥剤入り]

500錠 [10錠×50：PTP：乾燥剤入り]

〈クリアミン配合錠S0.5〉

100錠 [10錠×10：PTP：乾燥剤入り]

500錠 [10錠×50：PTP：乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：クリアミン錠の同等性試験に関する資料
- 2) 花鳥浩：基礎と臨床. 1990；24 (6)：3303-3307
- 3) 斉藤敏二：基礎と臨床. 1990；24 (6)：3309-3314
- 4) 間中信也 他：基礎と臨床. 1990；24 (6)：3315-3325
- 5) 花鳥浩：現代の診療. 1978；20 (10)：1915-1922
- 6) 片山宗一 他：現代の診療. 1978；20 (10)：1923-1926
- 7) 松本正久：現代の診療. 1978；20 (10)：1927-1931
- 8) 佐藤洋 他：現代の診療. 1978；20 (10)：1933-1936
- 9) 杉山義昭：現代の診療. 1978；20 (10)：1937-1939
- 10) 川上敬三：クリアミンA錠 文献集Ⅱ：14-19
- 11) 飯田光男 他：クリアミンA錠 文献集Ⅱ：20-25
- 12) 福岡誠之：クリアミンA錠 文献集Ⅱ：27-29
- 13) 上枝一成：クリアミンA錠 文献集Ⅱ：31-33
- 14) 福内靖男：クリアミンA錠 文献集Ⅱ：34-37
- 15) 花鳥浩：クリアミンA錠 文献集Ⅱ：38-51
- 16) 社内資料：再評価申請資料
- 17) 喜多村孝一 他：薬理と治療. 1979；7：1341-1349
- 18) Graham J. R., et al. : Archs. Neurol. Psychiat. 1938；39：737-763
- 19) 笠間俊男 他：現代の診療. 1978；20 (8)：1229-1234
- 20) Schmidt R., et al. : Europ. J. Clin. Pharmacol. 1974；7：213-216

24. 文献請求先

日医工株式会社 お客様サポートセンター

〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21

TEL (0120) 517-215

FAX (076) 442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

