

貯法：室温保存 使用期限：外箱等に表示の使用期限内に使用すること 規制区分：劇薬
--

	A1.0	S0.5
承認番号	22100AMX01646000	22100AMX01645000
薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	2009年9月	2009年9月
再評価結果	1985年7月	—

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

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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）
- 授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 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
- 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。〕
- 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）、エファピレンツ、コビススタット、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）

クリアミン配合錠S0.5

	成 分	分量（1錠中）
有効成分	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	0.5mg 25mg 150mg
添加物	乳糖、トウモロコシデンプン、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	

2. 製剤の性状

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である。

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～灰色の有核錠である。

販売名	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	 510	 11.5	 5.6	CLA NN210	NN210
クリアミン配合錠S0.5	 290	 9.0	 5.0	NN215	NN215

【効能・効果】

血管性頭痛、片頭痛、緊張性頭痛

＜効能・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。

【用法・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。

【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) 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。〕

【組成・性状】

1. 組成

クリアミン配合錠A1.0

	成 分	分量（1錠中）
有効成分	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
添加物	乳糖、トウモロコシデンプン、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）	

- (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

## 2. 重要な基本的注意

- (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。

## 3. 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（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>**</b> <b>*</b> HIVプロテアーゼ阻害剤 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） エファビレンツ（ストックリン） コビスタット含有製剤（スタリビルド） 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） アゾール系抗真菌薬 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），ポリコナゾール（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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>**</b> 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げて投与すること。	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（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
<b>*</b> $\beta$ -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。	$\beta$ -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。

## 4. 副作用

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。

### (1) 重大な副作用（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。

#### 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) 線維症

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。

(2) その他の副作用

	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満
過敏症 <sup>注)</sup>	局所性浮腫、痒痒感、蕁麻疹、呼吸困難	発疹
血液 <sup>注)</sup>	顆粒球減少、血小板減少、貧血	
腎臓 <sup>注)</sup>	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	不安、振戦、頭痛、眩暈	不眠、めまい、眠気
運動器 <sup>注)</sup>	四肢筋痛、四肢脱力感	知覚異常(四肢のしびれ感、ビリビリ感)
その他	瞳孔縮小又は拡大	倦怠感

注) このような場合には投与を中止すること。

5. 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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。]
- 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。]
- 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。

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。(使用経験がない。)

8. 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、ビリビリ感及び痛み、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。末梢血管の痙攣には加温し、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。

9. 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。)

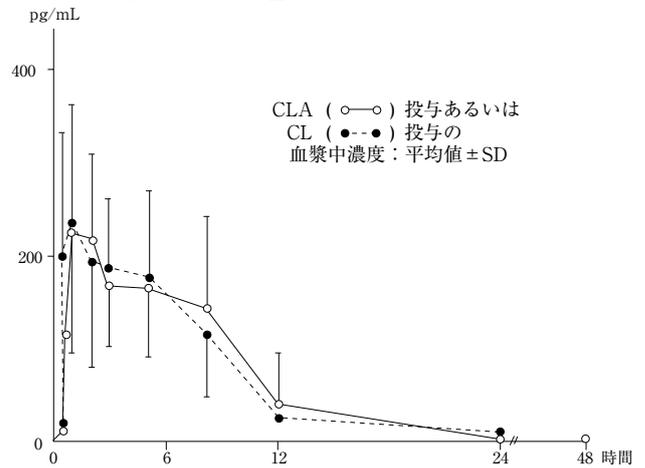
10. その他の注意

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。

【薬物動態】

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。<sup>1)</sup>

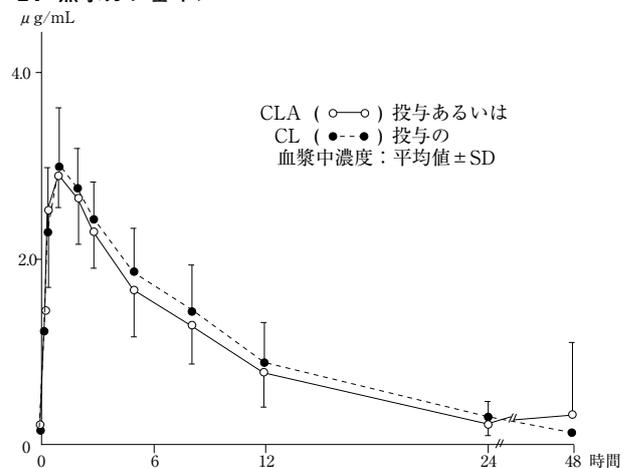
1. エルゴタミン酒石酸塩



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)	—

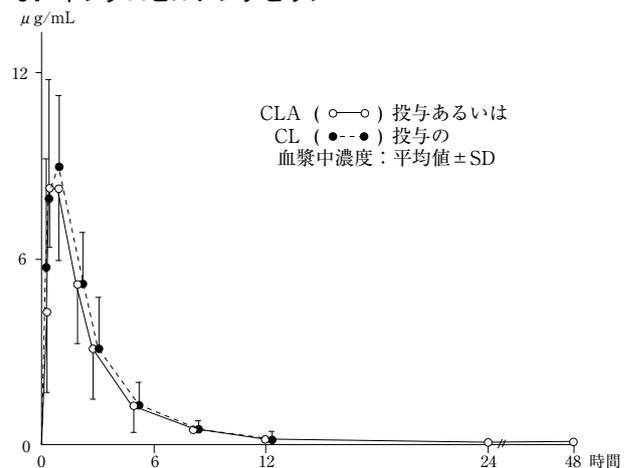
2. 無水カフェイン



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)	—

3. 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)	—

**【臨床成績】**

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。2)~17)

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)

**【薬効薬理】**

**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)

**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)

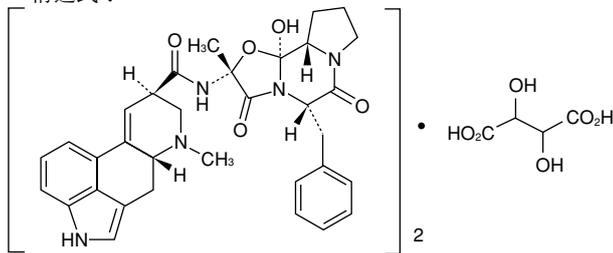
**3. エルゴタミン酒石酸塩とカフェインの協力作用**

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)

**【有効成分に関する理化学的知見】**

**1. エルゴタミン酒石酸塩**

一般名：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  
 構造式：

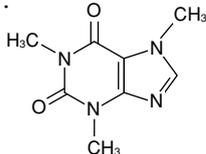


分子式：(C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>)<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>  
 分子量：1313.41

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。  
 融点：約180℃ (分解)

**2. 無水カフェイン**

一般名：無水カフェイン (Anhydrous Caffeine)  
 化学名：1,3,7-Trimethyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione  
 構造式：



分子式：C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>  
 分子量：194.19

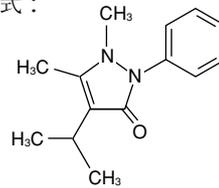
性状：白色の結晶又は粉末で、においはなく、味は苦い。  
 クロロホルムに溶けやすく、水、無水酢酸又は酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けにくい。  
 本品1.0gを水100mLに溶かした液のpHは5.5~6.5である。

融点：235~238℃

**3. イソプロピルアンチピリン**

一般名：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

構造式：



分子式：C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O

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。

融点：103~105℃

**【包装】**

**クリアミン配合錠A1.0**

100錠 (10錠×10; PTP)

500錠 (10錠×50; PTP)

1000錠 (10錠×100; PTP)

**クリアミン配合錠S0.5**

100錠 (10錠×10; PTP)

500錠 (10錠×50; PTP)

1000錠 (10錠×100; PTP)

**【主要文献】**

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

**【文献請求先】**

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

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  
 ☎ (0120)517-215  
 Fax (076)442-8948

