

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	ノバルティスファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	III-③-51
	成分名 (一般名)	メトプロロール酒石酸塩
	販売名	ロプレソール錠 20 mg, 同錠 40 mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	片頭痛発作の発症抑制
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	メトプロロール 40-120 mg /日, 分 2
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法につ	約数万人 <推定方法>	

<p>いても記載する。)</p>	<p>最新の国内の疫学報告に基づけば (Takeshima et al. 2004), 片頭痛の有病率は 6.0% [国内成人 (約 1 億人) に限れば, 計算上では国内で 600 万人] であり, このうち継続的に通院している患者は約 30-40 万人と考えられる。また, 日本神経学会のガイドラインで予防治療が必要とされる患者は 2 回以上/月の発作又は重度の発作を有する患者とされており, 片頭痛患者の約 30~40% 程度と考えられる。</p> <p>これらの情報及び既にさまざまな作用機序の治療薬が存在することを考慮すると, 本剤の治療対象患者は最大でも数万人程度と考えられる。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中  <input type="checkbox"/> 治験実施中                      <input type="checkbox"/> 承認審査中                      )</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない  <input type="checkbox"/> 承認済み                      <input type="checkbox"/> 国内開発中止                      <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし                      )</p> <p>(特記事項等)</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/> あり                      <input checked="" type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合, その特段の理由)</p> <p>Metoprolol は外国だけでなく国内のガイドラインでも, 片頭痛発作の発症抑制に対する治療薬として推奨されている [3-(4)学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況, 参照]。そのため, 日本人の片頭痛患者での使用報告が多数存在すると想定された。しかしながら, PubMed 及び医中誌の検索結果より, 片頭痛患者を対象とした Metoprolol の国内臨床試験及び使用報告を確認できなかった[3-(1)無作為化比較試験, 薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況, 参照]。この結果を踏まえると, 現時点で片頭痛発作の発症抑制に対する日本でのロプレソールの実臨床における使用は限定的と考えられる。</p> <p>日本人片頭痛患者での Metoprolol の使用経験を文献報告等で確認できない場合, 日本人での有効性, 安全性及び用法・用量の妥当性を適切に説明するためには臨床試験の実施が理想的である。しかしながら, 「4. 実施すべき試験の種類とその方法案」に記載のとおり, さまざまな作用機序の薬剤が片頭痛発作の発症抑制に利用可能な現状では, 有効性の検証に必要な症例数の集積に長期間を要すると想定されるため, 承認取得までには多くの時間を要すると考えられる。</p> <p>さらに, 片頭痛発作の発症抑制の適応症取得を目的として複数の新規作用機序を有する薬剤が開発中である。実際に ClinicalTrials.gov で 2010 年以降に登録され</p>

	<p>た臨床試験（PhaseII 又は PhaseIII）を検索した結果、22 件（13 社、16 品目）の企業スポンサーの臨床試験が検出された。</p> <p><u>検索式：migraine prophylaxis   Phase 2, 3   Industry   received on or after 01/01/2010</u></p> <p>これらの状況を考慮すると、国内臨床試験の実施後に片頭痛発作の発症抑制の承認を取得する時点で、片頭痛治療の医療環境は現在と大きく異なっている可能性を否定できないと考えられる。</p> <p>このように、1) 現時点では国内の片頭痛患者で Metoprolol の使用報告が確認できていないこと、2) 国内臨床試験の実施を想定した場合、臨床試験の実施から承認取得までには長い年月を要すること、3) 片頭痛発作の発症抑制に対する新たな開発品目が多数存在しており、今後の治療環境の変化が否定できないことから、現時点でロプレソールの開発意志を明確にすることは困難と考えた。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準への該当性（該当するものにチェックし、分類した根拠について</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <p>日本神経学会の要望書に述べられているとおり、片頭痛は慢性的な疾患であり、身体面、心理面、社会的側面において幅広く機能障害を生ずることが知られている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <p>国内外の頭痛治療のガイドラインにおいて、β 遮断薬の片頭痛発作の発症抑制効果は高く評価されており、その使用が推奨されている。β 遮断薬のなかで、Metoprolol は Propranolol に次いで片頭痛発作の発症抑制薬としてのエビデンスの質が高く、第一選択薬のひとつになっている。また、Metoprolol は欧州の一部の国で「片頭痛発作の発症抑制」の承認を有している。</p> <p>このように、Metoprolol は日本においても片頭痛発作の発症抑制薬として有効性が期待できる。</p>

記載する。）	
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	要望効能に対する承認なし
	用法・用量		
	備考		
英国	販売名 (企業名)	① Lopresor Tablets 50 mg (Novartis) ② Lopresor Tablets 100 mg (Novartis) ③ Lopresor SR (Novartis)	
	効能・効果	① 50 mg 錠, ② 100 mg 錠 高血圧, 狭心症, 上室性頻脈性不整脈, 甲状腺機能亢進症, 心筋梗塞, <u>片頭痛予防</u> ③ 200 mgSR 錠 高血圧, 狭心症, <u>片頭痛予防</u>	
	用法・用量	① 50 mg 錠, ② 100 mg 錠 高血圧: 1日 100~200 mg を単回又は分割投与 狭心症: 50~100 mg を1日 2~3回 上室性頻脈性不整脈: 50 mg を1日 2~3回 (分割投与で1日 300mg まで増量可能) 甲状腺機能亢進症: 50 mg を1日 4回 心筋梗塞: 50 mg を1日 4回 <u>片頭痛予防: 1日 100~200 mg を朝, 夕に分割投与</u> ③ 200 mgSR 錠 高血圧: 200 mg を朝投与 狭心症: 200 mg を1日 1回 (1日 1回 400 mg まで増量可能)	

			片頭痛予防：200 mg を朝投与	
		備考		
	独国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		ノバルティスはドイツでの承認なし
	仏国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		ノバルティスはフランスでの承認なし
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		要望効能に対する承認なし
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）	① ②Lopresor (Novartis)	
		効能・効果	① 50 mg 錠，②100 mg 錠	高血圧，狭心症，心筋梗塞， <u>片頭痛予防</u>
用法・用量		① 50 mg 錠，②100 mg 錠	高血圧：50，100 mg を1日1～2回 狭心症：50～100 mg を1日2～3回 心筋梗塞：50～100 mg を1日2回 <u>片頭痛予防：1日100～150 mg を朝，夕に分 割投与</u>	
備考				
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕			
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	ガイドライン名	Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. (Silberstein et al. 2012)	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Treatment for episodic migraine prevention		
	用法・用量	Metoprolol (200 mg/day) was more effective than		

		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	aspirin (300 mg/day) in achieving 50% migraine frequency reduction. Metoprolol (47.5 ~ 142.5 mg/day) had similar efficacy to nebivolol 5 mg/day for migraine prevention.
		ガイドラインの根拠論文	A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study. Cephalalgia; 21:120-8.(Diener et al. 2001) Nebivolol and Metoprolol for Treating Migraine: An advance on $\beta$ -Blocker Treatment? Headache; 48:118-25. (Schellenberg et al. 2008)
		備考	
英国		ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
独国		ガイドライン名	Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. (Evers et al. 2008)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Migräneprophylaxe
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	50-200 mg
		ガイドラインの根拠論文	(ドイツ語のため不明)

	備考	
仏国	ガイドライ ン名	Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. (Lanteri-Minet et al. 2014)
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	Prophylactic treatment of migraine
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	100-200 mg/day
	ガイドライ ンの根拠論文	(記載なし)
	備考	
加国	ガイドライ ン名	Canadian Headache Society Guideline for Migraine Prophylaxis. (Pringsheim, et al. 2012)
	効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	Migraine prophylaxis
	用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	The literature on metoprolol was not specifically reviewed for this guideline. The following recommendation is based on the Cochrane systematic review discussed above.  Strong recommendation, high quality evidence: We recommend that clinicians offer metoprolol (100 to 200 mg daily) to eligible patients for migraine prophylaxis.
	ガイドライ ンの根拠論 文	Propranolol for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev; 2:1-119.. (Linde and Rosznagel 2004)
	備考	
豪州	ガイドライ ン名	
	効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	

	用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

<海外における臨床試験等>

PubMed での検索（2015 年 8 月 17 日現在）

検索式：(Migraine[Title]) AND metoprolol[Title/Abstract] Filters: Clinical Trial

上記の検索結果から得られた 23 件のうち、以下に該当する論文（10 件）を除外した。

- 言語が英語以外の論文（3 件）
- 対照群がプラセボ又は薬剤以外の論文（3 件）
- 主目的が本剤の片頭痛予防に対する目的以外の論文（4 件）

また、日本神経学会ガイドライン（2 件）、米国神経学会ガイドライン（2 件）及び欧州連合神経学会ガイドライン（5 件）で、本剤の片頭痛予防に対する有用性を示す引用論文を加え、重複を除いた計 14 件の試験概要を以下に示した。

有効性は主要評価項目又は発作頻度について、安全性は主に Metoprolol 投与時に認められた有害事象について記載した。事象名については、MedDRA 又は医学辞書を参考に適切な日本語訳を用いた。

なお、論文中に”slow release formulation”又は”controlled release formulation”等、試験薬が SR 製剤であることが明確な場合のみ、「SR 製剤」と記載した。

また、ICH-GCP 準拠の臨床試験であることが明記された試験はなかった。

#### **1. Nebivolol and Metoprolol for Treating Migraine: An advance on $\beta$ -Blocker Treatment? Headache; 48:118-25. (Schellenberg et al. 2008)**

A.試験デザイン：二重盲検，無作為化，並行群間

B.試験期間：計 22 週

前観察期 4 週，治療期 18 週（漸増期 2 週及び漸減期 2 週を含む）

C.症例数：30 例（割付け例数），Metoprolol 群 14 例，Nebivolol 群 16 例

D.Metoprolol の用法・用量；142.5 mg/日（47.5 mg から漸増），投与回数不明，

Beloc-Zoc®/Betaloc® (アストラゼネカ社)

E.対照群とその用法・用量：Nebivolol, 5 mg, 投与回数不明

F.対象患者：18～65歳, 2回以上/月の片頭痛発作

G.有効性：前観察期及び治療期 12～16 週の発作頻度/月 (平均値±SD) は, Metoprolol 群で 3.4 ±1 回及び 1.3 ±1 回, Nebivolol 群で 3.3 ±1 回及び 1.6 ±1.5 回であり, 両群とも前観察期に比べ治療期で減少した。なお, 両群間に有意な差は認められなかった。

H.安全性：Metoprolol 群で認められた主な有害事象は疲労, 徐脈, 低血圧, 及び上室性期外収縮であった。なお, 上室性期外収縮以外の事象は Nebivolol 群でも認められた。

## **2. Central mechanisms of controlled-release metoprolol in migraine: a double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia; 27:1024-32. (Siniatchkin et al. 2007)**

A.試験デザイン：二重盲検, 無作為化, 並行群間

B.試験期間：計約 5 ヶ月

前観察期 4 週, 治療期約 4 ヶ月 (漸増期 4 週及び漸減期 4 週を含む]

C.症例数：20 例 (割付け例数), Metoprolol 群 10 例, プラセボ群 10 例

D.Metoprolol の用法・用量；200 mg/日 (50 mg から漸増), 分 1, SR 製剤

E.対照群とその用法・用量：プラセボ

F.対象患者：18～60歳, 2～10 回/月の片頭痛発作

G.有効性：前観察期及び治療期 3 ヶ月目の発作頻度/月 (平均値±SD) は, Metoprolol 群で 5.2 ±2.7 回, 及び 2.2±1.3 回, プラセボ群で 4.0±1.4 回, 及び 3.1±1.66 回であり, プラセボ群に比べ Metoprolol 群で有意に減少した (P<0.094)。

H.安全性：Metoprolol 群で認められた有害事象は, 疲労, 浮動性めまい, 及び心血管障害であった。なお, 疲労はプラセボ群でも認められた。

## **3. A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study. Cephalalgia; 21:120-8. (Diener et al. 2001)**

A.試験デザイン：二重盲検, 無作為化, 並行群間

B.試験期間：計 20 週

前観察期 (プラセボ Run-in) 4 週, 治療期 16 週 (漸増期 1 週を含む)

C.症例数：270 例 (割付け例数), 230 例 (解析対象例数)

Metoprolol 群 135 例, Acetylsalicylic acid(ASA)群 135 例 (いずれも割付け例数)

D.Metoprolol の用法・用量；200 mg/日 (100 mg から漸増)

E.対照群とその用法・用量：ASA (300 mg/日)

F.対象患者：18～65歳, 2～10 回/月の片頭痛発作

G.有効性：50%レスポンス\*の割合は, ASA 群 (29.6%) に比べ, Metoprolol 群 (45.2%) で高かった。

\*：発作頻度/4 週が前観察期に比べ治療期 13～16 週で 50%以上減少した患者

H.安全性：Metoprolol 群で 5% (7 例) 以上に認められた有害事象は, 皮膚障害, 自律神

経系障害，胃腸障害，精神障害，及び一般全身障害であった。なお，自律神経系障害以外の事象は ASA 群でも認められた。

#### **4. Flunarizine Versus Metoprolol in Migraine Prophylaxis: A Double-Blind, Randomized Parallel Group Study of Efficacy and Tolerability. Headache; 31:650-7. (Sørensen et al. 1991)**

A.試験デザイン：二重盲検，無作為化，並行群間

B.試験期間：計 20 週

前観察期（プラセボ Run-in）4 週，治療期 16 週

C.症例数：149 例（割付け例数）

Metoprolol 群 75 例，Flunarizine 群 74 例

D.Metoprolol の用法・用量；200 mg/日，分 1，SR 製剤

E.対照群とその用法・用量：Flunarizine（10 mg/日）

F.対象患者：18～65 歳，2～8 日/月の片頭痛発作

G.有効性：発作頻度（日）/月（中央値）は前観察期に比べ，両群とも治療期 1 ヶ月目より有意に減少し（ $P<0.001$ ），治療期 2～5 ヶ月の減少率は両群とも 37%であった。なお，両群間の減少率に有意な差は認められなかった。

H.安全性：Metoprolol 群で認められた有害事象は，傾眠/鎮静，体重増加，胃腸症状，睡眠障害/ありありとした夢，筋疲労感/感覚異常，浮動性めまい/回転性めまい，心血管系症状/低血圧，錐体外路症状，呼吸器系症状であった。なお，呼吸器系症状以外の事象は Flunarizine 群でも認められた。

#### **5. Responders and non-responders to metoprolol, propranolol and nifedipine treatment in migraine prophylaxis: a dose-range study based on time-series analysis. Cephalalgia; 11:37-45. (Gerber et al. 1991)**

A.試験デザイン：二重盲検，無作為化，並行群間

B.試験期間：計 11 ヶ月

前観察期 2 ヶ月，治療期 I（低用量）1 ヶ月，治療期 II（高用量）3 ヶ月，漸減期 3 ヶ月及び後観察期（投与なし）2 ヶ月

C.症例数：58 例（割付け例数）

Metoprolol 群 22 例，Nifedipine 群 17 例，Propranolol 群 19 例

D.Metoprolol の用法・用量；200 mg/日（治療期 I は 100 mg/日），投与回数不明

E.対照群とその用法・用量：Nifedipine（40 mg/日，治療期 I は 20 mg/日），Propranolol（160 mg/日，治療期 I は 80 mg/日），いずれも投与回数不明

F.対象患者：18～65 歳，2 回以上/月の片頭痛発作

G.有効性：本試験で定義した「改善」の基準に該当した被験者の割合〔評価指標：発作頻度（日）/月〕は，Metoprolol 群（100 mg，200 mg）で 41%及び 54.5%，Propranolol（80 mg，160 mg）で 21%及び 32%，Nifedipine（40 mg）で 7.7%であった。Metoprolol 群と Nifedipine 群との間に有意な差が認められたが，それ以外の投与群間に差は認められなかった。

H.安全性（治療期 II）：Metoprolol 群で認められた副作用は、疲労、回転性めまい、睡眠障害、体重増加及び循環障害であり、いずれの事象も他の投与群でも認められた事象であった。

#### **6. Acetylsalicylic Acid vs. Metoprolol in Migraine Prophylaxis--A Double-Blind Cross-Over Study. Headache; 30:639-41. (Grottemeyer et al. 1990)**

A.試験デザイン：二重盲検，クロスオーバー法，割付け方法は不明

B.試験期間：計 32 週

前観察期 8 週，治療 I 期 12 週，治療 II 期 12 週

C.症例数：28 例（登録例数）

D.Metoprolol の用法・用量；200 mg/日，分 1

E.対照群とその用法・用量：ASA（1,500 mg/日，分 1）

F.対象患者：31±10 歳（登録患者の範囲），4～8 回/月の片頭痛発作

G.有効性：Run-in 期から治療期の発作頻度/月の減少率は Metoprolol で 50±18%（ $P<0.00005$ ），ASA で 26±22%（ $P<0.001$ ）であった。なお，Metoprolol は ASA に比べ発作頻度を有意に減少させた（ $P<0.01$ ）。

H.安全性：前観察期に比べ Metoprolol 投与時に脈拍数及び血圧の低下を認めた。

#### **7. Metoprolol in the Prophylaxis of Migraine: Parallel-Groups Comparison with Placebo and Dose-Ranging Follow-Up. Headache; 28:15-23. (Steiner et al. 1988)**

A.試験デザイン：二重盲検，無作為化，並行群間

B.試験期間：計 24 週

前観察期（プラセボ Run-in）4 週，治療期 8 週，

Follow-up 期（薬剤投与あり）12 週

C.症例数：88 例（登録例数），59 例（解析対象例数）

Metoprolol 群 28 例，プラセボ群 31 例

D.Metoprolol の用法・用量\*；100 mg/日，分 2

E.対照群とその用法・用量\*：プラセボ

F.対象患者：18～64 歳，2～8 回/月の片頭痛発作

G.有効性：前観察期及び治療期の発作頻度/4 週（中央値±SD）は，Metoprolol 群でそれぞれ 4.1±1.6 回，2.9±2.0 回，プラセボ群で 3.9±1.5 回，3.5±1.6 回であり，両群とも有意に減少した（それぞれ， $P<0.01$ ， $P<0.05$ ）。なお，発作頻度の減少率は投与群間で有意な差を認めなかった（ $P=0.13$ ）。また，Follow-up 期で Metoprolol 200 mg/日に増量した被験者（19 例）及びプラセボから Metoprolol 100 mg/日に変更した被験者（15 例）では，それぞれの治療期に比べ Follow-up 期で有意な発作頻度（中央値）の減少を認めた（それぞれ  $P<0.01$ ， $P<0.05$ ）。

H.安全性：Metoprolol 群で認められた有害事象は傾眠，浮動性めまい，悪夢（Nightmare），体重増加，呼吸困難，及び胸焼け（Heartburn）であった。なお，傾眠及び浮動性めまいはプラセボ群でも認められた。

Follow-up 期では、プラセボ群で Follow-up 期より Metoprolol 100 mg/日に治療を変更した患者で浮動性めまい、鎮静、下痢、眼乾燥が認められた。

また、治療期の Metoprolol 群では脈拍数及び収縮期血圧の有意な低下が認められた。

\*：治療期の結果から Non responde と判断された被験者の Follow-up 期の治療を以下のとおり変更した。なお、Responder と判断された患者は治療期の治療を継続した。

Metoprolol 群：Metoprolol 200 mg，分 2

プラセボ群は Metoprolol 100 mg，分 2

#### **8. Classic migraine: Effective prophylaxis with metoprolol. Cephalalgia; 7:231-8. (Kangasniemi et al. 1987)**

A.試験デザイン：二重盲検，無作為割付け，クロスオーバー法

B.試験期間：計 24 週

前観察期 4 週，治療 I 期 8 週，Washout 期（プラセボ投与）4 週，

治療 II 期：8 週

C.症例数：77 例（割付け例数），74 例（解析対象例数）

D.Metoprolol の用法・用量；200 mg/日，分 1，SR 製剤

E.対照群とその用法・用量：プラセボ

F.対象患者：16～65 歳，2～8 回/月の片頭痛発作

G.有効性：治療期の発作頻度/4 週（中央値）はプラセボ 2.5 回に比べ，Metoprolol 1.8 回で有意に低かった（ $P=0.004$ ）。

H.安全性：Metoprolol 投与時に認められた主な副作用は胃腸障害，疲労，心血管障害及び睡眠障害であった。なお，睡眠障害以外の事象は治療期（プラセボ投与時）又は Washout 期でも認められた。

#### **9. Metoprolol v. clonidine in the prophylactic treatment of migraine. Cephalalgia; 5:159-65.(Louis et al. 1985)**

A.試験デザイン：二重盲検，無作為化，クロスオーバー法

B.試験期間：計 24 週

前観察期（プラセボ Run-in）4 週，治療 I 期 8 週，

Washout 期（プラセボ投与）4 週，治療 II 期 8 週

C.症例数：33 例（割付け例数），31 例（解析対象例数）

D.Metoprolol の用法・用量；100 mg/日，分 2

E.対照群とその用法・用量：Clonidine（100  $\mu$ g/日，分 2）

F.対象患者：18～60 歳，3～10 回/月の片頭痛発作

G.有効性：発作頻度/4 週（中央値）は，前観察期 5.5 回及び Clonidine 5.2 回に比べ，Metoprolol 3.8 回で有意に低かった（それぞれ  $P<0.001$ ， $P<0.01$ ）。

H.安全性：Metoprolol 投与時に認められた主な副作用は胃腸障害，疲労，及び中枢神経関連事象であった。いずれの事象も前観察期及び治療期（Clonidine 投与時）でも認められた。

**10. Metoprolol and pizotifen in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind investigation. Cephalalgia; 5:17-23. (Vilming et al. 1985)**

A.試験デザイン：二重盲検，無作為化，クロスオーバー法

B.試験期間：計 24 週

前観察期（プラセボ Run-in）4 週，治療 I 期 8 週，

Washout 期（プラセボ投与）4 週，治療 II 期 8 週

C.症例数：36 例（登録例数），35 例（解析対象例数）

D.Metoprolol の用法・用量；100 mg/日，分 2

E.対照群とその用法・用量：Pizotifen（1.5 mg/日，分 3，0.5 mg/日より漸増）

F.対象患者：18～60 歳，3～10 回/月の片頭痛発作

G.有効性：発作頻度/4 週（中央値）は前観察期 6.0 回に比べ，Metoprolol 4.9 回及び Pizotifen 4.0 回で有意に低かった（それぞれ  $P<0.05$ ， $P<0.001$ ）。

H.安全性：Metoprolol 投与時に悪夢のため 1 例が中止したが，Metoprolol 投与時に認められた事象に特定の傾向は認められなかった。

**11. Clomipramine and Metoprolol in Migraine Prophylaxis--A Double-blind Crossover Study. Headache; 25:107-113. (Langohr et al. 1985)**

A.試験デザイン：二重盲検，無作為化，クロスオーバー法

B.試験期間：計 24～28 週

前観察期 6～8 週，治療 I 期 4 週，Washout 期 4 週，

治療 II 期 4 週，Follow-up 期（6～8 週）

C.症例数：63 例（登録例数），36 例（完了例数）

D.Metoprolol の用法・用量\*；100 mg/日，投与回数不明

E.対照群とその用法・用量\*：Clomipramine（100 mg/日，投与回数不明），プラセボ

F.対象患者：24～60 歳\*\*，1 回以上/週の片頭痛発作

G.有効性：発作頻度の減少率に関する治療間比較の結果，Clomipramine に比べ Metoprolol で有意に減少した（ $P<0.05$ ）。なお，プラセボと Metoprolol，プラセボと Clomipramine 間に有意な差は認められなかった。

H.安全性：Metoprolol 投与で認められた有害事象は，不眠，発汗，疲労，便秘，嘔気，浮動性めまい，食欲不振，及び落ち着きのなさであった。なお，いずれの事象も Clomipramine 投与でも認められた。

\*：被験者は以下のいずれかの投与群に割付けられた

1) Clomipramine-プラセボ (N=8)，2) プラセボ-Clomipramine (N=5)，

3) Metoprolol-プラセボ (N=5)，4) プラセボ-Metoprolol (N=9)，

5) Clomipramine-Metoprolol (N=7)

\*\*：完了例の年齢（範囲）

**12. Metoprolol and propranolol in migraine prophylaxis: a double-blind multicentre**

**study. Acta Neurol Scand; 70:160-8. (Olsson et al. 1984)**

A.試験デザイン：二重盲検，無作為化，クロスオーバー法

B.試験期間：計 24 週

前観察期（プラセボ Run-in）4 週，治療 I 期 8 週，

Washout 期（プラセボ投与）4 週，治療 II 期 8 週

C.症例数：56 例（登録例数）

D.Metoprolol の用法・用量；100 mg/日，分 2

E.対照群とその用法・用量：Propranolol（80 mg/日，分 2）

F.対象患者：18～60 歳，3～10 回/月の片頭痛発作

G.有効性：発作頻度/4 週（中央値）は前観察期 5.4 回に比べ，Metoprolol 4.2 回及び Propranolol 4.2 回で有意に低かった（いずれも  $P < 0.001$ ）。なお，Metoprolol と Propranolol の間に有意な差は認められなかった。

H.安全性：Metoprolol 投与時によく認められた副作用の類型は心臓血管系障害，呼吸器障害，睡眠障害，中枢神経系障害，及び疲労であった。なお，いずれの事象も Propranolol 投与時及びプラセボ Run-in 時にも認められた事象であった。

また，2 例で臨床検査の肝酵素及び  $\gamma$ GTP の上昇が認められた。

**13. Metoprolol and propranolol in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind study. Cephalalgia; 4:91-6. (Kangasniemi and Hedman 1984)**

A.試験デザイン：二重盲検，無作為化，クロスオーバー法

B.試験期間：計 12 ヶ月

前観察期（プラセボ Run-in）4 週，治療 I 期 8 週，

Washout 期（プラセボ投与）4 週，治療 II 期 8 週，

Follow-up 期 6 ヶ月（Metoprolol 投与）

C.症例数：36 例（登録例数），10 例（Follow-up 期移行例数）

D.Metoprolol の用法・用量；200 mg/日，分 1，SR 製剤

E.対照群とその用法・用量：Propranolol（160 mg/日，分 2）

F.対象患者：18～51 歳\*，3～10 回/月の片頭痛発作

G.有効性：発作頻度/4 週（中央値及び SD）は前観察期  $5.3 \pm 2.5$  に比べ，Metoprolol  $3.0 \pm 1.8$  及び Propranolol  $3.0 \pm 1.9$  で有意に低かった（いずれも  $P < 0.001$ ）。なお，Metoprolol と Propranolol の間に有意な差は認められなかった。

Follow-up 期に移行した被験者では，Metoprolol の治療期での有効性が持続した。

H.安全性：Metoprolol 投与時に認められた主な副作用の類型は，心臓血管系障害/呼吸器障害，胃腸障害，睡眠障害，中枢神経系障害，及び疲労であった。

\*：解析対象患者の年齢（範囲）

**14. Bisoprolol and metoprolol in the prophylactic treatment of migraine with and without aura - a randomized double-blind cross-over multicenter study. Cephalalgia;**

**11(Suppl 11): 152-3. (Woźniak et al. 1991)**

A.試験デザイン：二重盲検，無作為化，クロスオーバー法

B.試験期間：計 28 週

前観察期 4 週，治療 I 期 12 週，治療 II 期 12 週

C.症例数：125 例（登録例数），78 例（解析対象例数）

D.Metoprolol の用法・用量；100～200 mg/日，分 2

E.対照群とその用法・用量：Bisoprolol（5～10 mg/日，分 1）

F.対象患者：18～63 歳\*，3 回以上/4 週の片頭痛発作

G.有効性：発作頻度/4 週（平均値）は前観察期 4.0 回に比べ，Metoprolol 1.99 回及び Bisoprolol 2.05 回で有意に低かった（いずれも  $P<0.05$ ）。なお，Metoprolol と Bisoprolol の間に有意な差は認められなかった。

H.安全性：Metoprolol 投与時に認められた主な有害事象は，疲労及び睡眠障害であった。

\*：解析対象患者の年齢（範囲）

<日本における臨床試験等\* >

医中誌での検索（2015 年 8 月 17 日現在）

**(片頭痛/TA) and ((metoprolol/TA) or (メトプロロール/TA))=2 件**

2 件について確認したが，日本における臨床試験についての報告はなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については，その旨記載すること。

**(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況**

PubMed での検索（2015 年 8 月 17 日現在）

検索式：(Migraine [Title]) AND metoprolol [Title/Abstract] Filters: Systematic Reviews)

上記の検索結果から得られた 15 件のうち，ガイドラインに関するもの 6 件，要望の対象外である小児の片頭痛に関する報告 2 件を除くメタアナリシス 3 件，総説 4 件を以下にまとめた。

<メタアナリシス >

**1. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. PLoS ONE; 10(7):1-60. (Jackson et al. 2015)**

治療期間 4 週間以上の成人の片頭痛患者を対象としたランダム化対照試験（2014 年 5 月 18 日まで）を解析した。3 報以上の臨床試験でプラセボを超える有効性が示された薬剤は Amitriptyline [(SMD (Standardized Mean Difference): -1.2, 95% CI: -1.7 to -0.82)], Flunarizine (-1.1 headaches/month (ha/month), 95% CI: -1.6 to -0.67), Fluoxetine (SMD: -0.57, 95% CI: -0.97 to -0.17), Metoprolol (-0.94 ha/month, 95% CI: -1.4 to -0.46), Pizotifen (-0.43 ha/month, 95% CI: -0.6 to -0.21), Propranolol (-1.3 ha/month, 95% CI: -2.0 to -0.62), Topiramate (-1.1 ha/month, 95% CI: -1.9 to -0.73)及び Valproate

(-1.5 ha/month, 95% CI: -2.1 to -0.8)であった。

また、ネットワークメタアナリシスの結果、Amitriptyline の有効性は Candesartan, Fluoxetine, Propranolol, Topiramate 及び Valproate より良く、Atenolol, Flunarizine, Clomipramine, Metoprolol と同程度であった。

## **2. Pharmacological agents for the prevention of vestibular migraine. Cochrane Database Syst Rev; 6:1-35. (Fernández et al. 2015)**

成人（18歳以上）を対象としたプラセボ/無治療対照試験 558 報（2015年6月5日まで）を解析し、片頭痛の予防治療薬（トリプタン、カルシウム拮抗薬、非ステロイド消炎鎮痛薬、β遮断薬、抗けいれん薬、抗うつ薬、セロトニン受容体拮抗薬、リボフラビン、コエンザイム Q10、マグネシウム、アンジオテンシン変換酵素阻害薬等）の前庭性片頭痛に対する有効性を評価した。ただし、十分な評価ができた報告は 11 報であった。

本体系的レビューから、前庭性片頭痛に対する予防投与の有効性について適切なエビデンスは見いだせなかった。Metoprolol の前庭性片頭痛に対する臨床試験が 1 試験進行中であるが、試験結果はまだ得られていない。いくつかの薬剤は前庭性片頭痛の治療に広く使用されており、これらの薬剤についてはその有害事象が良く知られている。これらの薬剤の有効性について適切なエビデンスがないことから、患者ごとにリスク-ベネフィットを評価して治療をする。

これら薬剤の前庭性片頭痛治療の有効性は適切にデザインされたランダム化対照試験で検討する必要がある。

## **3. Preventive Pharmacologic Treatments for Episodic Migraine in Adults. J Gen Intern Med; 28(9):1225-37. (Shamliyan et al. 2013)**

14 薬剤クラスの 59 薬物のランダム化対照試験（2012年5月20日まで）を検討した。Topiramate, Divalproex, Timolol, Propranolol, Metoprolol, Atenolol, Nadolo, Acebutolol, Captopril, Lisinopril and Candesartan は片頭痛発作回数/月の 50%以上の抑制を示し、プラセボ群を超える効果が確認された。

Topiramate, 抗てんかん薬及び抗うつ薬では有害事象による治療中止率がプラセボ群よりも高かった。探索的なネットワークメタアナリシスから、アンジオテンシン変換酵素阻害薬及びβ遮断薬のリスク-ベネフィットバランスが良いことが示された。

これら片頭痛治療薬の長期投与（3ヵ月以上の臨床試験）での有効性、特に生活の質に関するエビデンスは不足している。

### **< 総説 >**

## **1. Current treatment options in vestibular migraine. Front Neurol; 5(257):1-5. (Obermann and Strupp 2014)**

前庭性片頭痛の治療に利用可能な治療選択肢に関するエビデンスは限定的であり、現時点で、2 試験のランダム化対照試験により Rizatriptan 及び Zolmitriptan の前庭性片頭痛に対する治療効果が限定的に示されているのみである。また、Metoprolol 95 mg/日の前

庭性片頭痛に対する多施設共同ランダム化プラセボ対照試験 (PROVEMIG-trial) が実施中である。

片頭痛の治療ガイドラインでは前庭性片頭痛に対しても予防治療が推奨されている。これは後ろ向きコホート評価により支持されている。

100名の後ろ向きコホート評価では、前庭性片頭痛の予防治療を受けたすべての被験者で回転性めまい及び前庭症状の軽減がみられた ( $p < 0.01$ )。100名中49名は $\beta$ 遮断薬 (Metoprolol : median dose 150 mg 又は Propranolol : median dose 160 mg) での治療であった。33名の別の後ろ向きコホート試験では19名 (57.6%) で完全な症状の消失がみられた。本試験では、12名が Propranolol, 2名が Metoprolol を服用していた。

## **2. Vestibular migraine: a critical review of treatment trials. J Neurol; 256:711-6. (Fotuhi et al. 2009)**

1990年～2008年の前庭性片頭痛又は回転性めまいを伴う片頭痛に関する文献を9報を調査した。ランダム化対照試験1報で、Zolmitriptanの予防投与の有効性が示された。他の8報では、Nortriptyline, Velapamil 又は Metoprolol 等の片頭痛の発作予防投与についてわずかな有効性が示された。

## **3. The prevention of migraine: a critical review with special emphasis on beta-adrenoceptor blockers. Br J Clin Pharmacol; 52:237-43. (Limmroth and Michel 2001)**

$\beta$ 遮断薬, Flunarizine 及びバルプロ酸は片頭痛の予防治療薬の第一選択薬として評価が確立している。 $\beta$ 遮断薬の中でも, Propranolol 及び Metoprolol に関する情報は多く, これらが優先的に用いられるが, 他の内因性交感神経刺激作用のない $\beta$ 遮断薬はすべて片頭痛に有効と思われる。これらのエビデンスは一部の $\beta$ 遮断薬の片頭痛予防治療効果を示しているのではなく,  $\beta$ 遮断薬全体の効果である。

$\beta$ 遮断薬, あるいは他の片頭痛予防治療薬を選択する際には, 合併症, 副作用, 患者のコンプライアンス等を考慮して決定する。投与は低用量から開始し, 予防効果を発揮する前に副作用が発現しないよう徐々に漸増する。予防治療は個々の患者での有効性評価のために少なくとも3ヵ月継続する。12ヵ月間予防治療に成功した場合は, 治療の終了を試みる。 $\beta$ 遮断薬の場合は, 頻脈や高血圧が発現しないよう徐々に減量し, 治療終了後も2～3ヵ月間は片頭痛の発症を追跡する。

## **4. Evidence based migraine prophylactic drug therapy. Can J Neurol Sci; 26 Suppl 3:S27-32. (Becker 1999)**

片頭痛の予防治療薬の選択は, 禁忌, 起こり得る副作用, 頭痛に随伴する症状, 薬剤費等を考慮して, 個別に検討する。患者がどの薬剤に反応するかを予測することは困難であるが, 治療薬の使い分けに関してさまざまなレベルの科学的なエビデンスがある。しかし, 多くのプラセボ対照試験では, 良い治療反応は比較的少ない患者のみに限られており, 片頭痛の予防治療の現状は完全とは言えない。片頭痛の予防治療では, 患者は毎日薬剤を服

用するため、副作用のリスクにさらされる。適切な治療ベネフィットを享受できる患者は少数で、リスクと頭痛の改善のバランスが取れているとは言えない。  
片頭痛の予防治療の科学的基盤を確立するには、適切にデザインされた大規模な臨床試験が必要である。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

**$\beta$ -Adrenoceptor Blocking Drugs in Migraine Prophylaxis. The Headaches. 3rd edition; Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 519-28. (Tfelt-Hansen and Rolan 2006)**

$\beta$  遮断薬及び Metoprolol の片頭痛予防に対する有効性、及び用法・用量に関する記載概要を以下に示す。

作用機序は明らかになっていないが、 $\beta$  遮断薬である Propranolol, Nadolol, Timolol, Atenolol, Metoprolol 及び Bisoprolol はプラセボ対照、二重盲検試験で片頭痛発作の発症抑制薬としての有効性が示されている。

一般的に2種類の $\beta$ 遮断薬の心拍数及び血圧に対する効果が等価と考えられる用量であれば、片頭痛に対する予防効果は同等であると考えられている。実際に Metoprolol 100 mg/日と Propranolol 160 mg/日の間で有効性に有意な差は認められなかった。

$\beta$ -遮断薬（特に Metoprolol）は PK/PD の個体差が大きいため低用量から漸増し、有効性及び安全性を考慮しながら4~8週かけて漸増すること、コンプライアンス向上のためには投与回数は1回/日又は2回/日等が推奨されている。

なお、Metoprolol の片頭痛予防として推奨される用量は、錠剤で50~200 mg/日、分2、SR製剤で50~200 mg/日、分1とされている。

<日本における教科書等>

**メルクマニュアル オンライン (福島 2005)**

片頭痛の予防治療に関する記載（抜粋）を以下に示す。

予防；急性治療にもかかわらず頻繁な片頭痛により活動が阻害される場合、日常的な予防治療が必要となる。頻繁に鎮痛薬を使用する患者、特に反跳頭痛のある患者は、予防薬と並行して、鎮痛薬の過剰使用を止めるためのプログラムを実施すべきである。薬物の選択は合併症により決定する：たとえば、抑うつや不眠症を有する患者には就寝時に低用量の Amitriptyline；高血圧や冠動脈疾患を有する患者には $\beta$ 遮断薬；肥満の患者には減量に有効なトピラメート等である。他の予防的治療に反応しない患者に少量のボツリヌス毒素を周期的に頭皮注射すると片頭痛発作の回数と重症度が軽減する場合がある。

なお、Metoprolol については「50~200 mg、経口、1日1回。徐脈、低血圧、ぜんそくの患者への使用は避けるべきである」とされている。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

##### <海外におけるガイドライン等>

米、独、仏及び加国のガイドラインでの Metoprolol の片頭痛発作の発症抑制に関する記載は、本資料の 2 項にまとめた。本項では、欧州神経学会のガイドラインについて以下に示す。

##### 欧州神経学会のガイドライン; EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol; 16:968-81. (Evers et al. 2009)

本ガイドラインでは、片頭痛発作の発症抑制の第一選択薬として  $\beta$  遮断薬 (Propranolol 及び Metoprolol), Flunarizine, Valproic acid 及び Topiramate を推奨している。また、第二選択薬として Amitriptyline, Venlafaxine, Naproxen, Petasites 及び Bisoprolol を推奨している。なお、Metoprolol の推奨用量は 50~200 mg/day とされている。

##### <日本におけるガイドライン等>

##### 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 (日本神経学会・日本頭痛学会 2013)

本ガイドラインでは、片頭痛発作が月に 2 回以上あるいは 6 日以上ある患者では予防療法の実施を検討することを勧めている。急性期治療のみでは片頭痛発作による日常生活の支障がある場合、急性期治療薬が使用できない場合、永続的な神経障害をきたす恐れのある特殊な片頭痛にも予防療法を行うことを勧めている。

既に片頭痛発作の発症抑制の効能・効果を有する薬剤がある中で、Metoprolol は保険適用外であるがエビデンスの質 A (複数のランダム化対照試験により一致した結果が得られている) の薬剤として、ガイドラインの推奨グレード A となっている。

本ガイドラインでは、Metoprolol の片頭痛発作の発症抑制の推奨用量は 40~120 mg/日としている。

#### (5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

片頭痛患者を対象とした Metoprolol の国内臨床試験及び使用報告は検出されなかった。

#### (6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

##### <要望効能・効果について>

欧州の一部の国で Metoprolol は、「片頭痛発作の発症抑制」の効能・効果を取得している。また、承認の有無にかかわらず外国のガイドラインで Metoprolol は、十分なエビデンスに基づいて有効性が確認された薬剤であり、片頭痛発作の発症抑制の第一選択薬として推奨されている。さらに、国内の「慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 (日本神経学会・日本頭痛学会, 2013)」でもエビデンスレベル A として、片頭痛発作の発症抑制薬として推奨されている。

このように  $\beta$  遮断薬の Metoprolol の片頭痛発作の発症抑制薬としての有効性はある程度

確立しており、ロプレソールは日本でも片頭痛発作の発症抑制薬として有用であると推測される。しかしながら、片頭痛患者を対象とした国内臨床試験及び日本人での使用報告が確認できず、日本人の片頭痛発作の発症抑制に対する効能・効果を現在得られている臨床試験成績のみで十分に説明することは困難である。

#### < 要望用法・用量について >

日本神経学会からの要望では、国内の「慢性頭痛の診療ガイドライン 2013（日本神経学会・日本頭痛学会，2013）」に基づいてロプレソールの片頭痛発作の発症抑制の用法・用量を「40～120 mg/日（1日2回投与）」としている。この用法・用量とロプレソールの本態性高血圧症での用法・用量の関係は、同じβ遮断薬のPropranololの片頭痛発作の発症抑制及び本態性高血圧症に対する用法・用量の関係性と類似している。外国の教科書では「2種類のβ遮断薬の心拍数及び血圧に対する効果が等価と考えられる用量であれば、頭痛発作の発症抑制に対する効果は同等である」、また「β遮断薬の薬物動態は個体差が大きいため低用量から開始し、有効性及び安全性を考慮しながら徐々に漸増することが望ましい」としている（Tfelt-Hansen and Rolan 2006）。Propranololの本態性高血圧症での用法・用量は「30～60 mg/日から開始し、最高用量は120 mg/日（分3）」、片頭痛発作の発症抑制では「20～30 mg/日から開始し、最高用量は60 mg/日（分2又は分3）」である。一方、ロプレソールの本態性高血圧症に対する用法・用量は「60～120 mg/日、最大で240 mg/日（分3）」であることから、同様に片頭痛発作の発症抑制での用法・用量を「20 mg/日又は40 mg/日を開始用量とし、有効性及び安全性を考慮しながら徐々に漸増し、最高用量は120 mg/日（Propranololと同様、高血圧での最高用量の半量）」として日本人の片頭痛患者を治療しても特に大きな問題はないと考えられる。しかしながら、日本人の片頭痛患者を対象に要望の用法・用量を評価した国内臨床試験及び使用報告は確認できないため、本用法・用量の妥当性を科学的に説明することは困難である。

一方、外国でのMetoprololの片頭痛発作の発症抑制での用法・用量は国ごとに異なっており、Novartis製品では英国で100～200 mg/日、豪州で100～150 mg/日、Novartis製品以外では独国で95 mg/日、仏国で100～200 mg/日である。また、外国のガイドラインでのMetoprololの推奨用量は、概ね50又は100～200 mg/日であった。このように要望及び国内ガイドラインの用法・用量[40～120 mg/日（1日2回投与）]と外国の承認用法・用量及び外国のガイドラインの推奨用量はわずかに異なっている。なお、国内のロプレソール製剤と外国のMetoprolol製剤との間の生物学的同等性は確認されていない。

このようにPropranololの用法・用量等からロプレソールの片頭痛発作の発症抑制の用法・用量は推定可能であるものの、日本人片頭痛患者での使用経験が確認できず、現時点では、ロプレソールの日本人での用法・用量の妥当性は検討できなかった。

#### < 臨床的位置づけについて >

日本では片頭痛の予防治療薬として Lomerizine, Dihydroergotamine, Sodium

valproate, Propranolol が効能・効果を取得しており, Verapamil 及び Amitriptyline は片頭痛の治療目的で使用した場合に保険償還が認められている。このように現在もさまざまな作用機序の薬剤が片頭痛発作の発症抑制薬として利用可能であり, 一定の治療環境が整っていると考えられる。特に, 同じ  $\beta$  遮断薬の propranolol は, 豊富な外国での臨床試験成績に加え国内の臨床使用経験に基づく公知申請により, 国内で「片頭痛発作の発症抑制」の効能・効果を取得している。Propranolol は片頭痛の急性治療で用いられる Rizatriptan との併用は禁忌であるが, 他のトリプタン系片頭痛薬との併用は可能である。また, Propranolol は気管支喘息, 気管支痙攣のおそれのある患者への使用は禁忌であるが, Metoprolol も気管支喘息, 気管支痙攣のおそれのある患者に対しては気管支拡張剤を併用する等慎重に投与するよう添付文書で注意喚起 (慎重投与) しており, 同じ  $\beta$  遮断薬であるため, このような患者に対するリスクは両剤で共通と考えられる。Propranolol 以外の片頭痛発作の発症抑制薬も利用可能な現状では, 気管支喘息患者や Rizatriptan で治療中の患者には,  $\beta$  遮断薬以外の片頭痛発作の発症抑制薬が選択されている可能性が高い。実際に今回, 日本の片頭痛患者に Metoprolol を使用した報告を確認することはできなかった。

このように, 日本では  $\beta$  遮断薬の Propranolol を含むさまざまな片頭痛発作の発症抑制薬が使用可能であること, 新規作用機序を有する薬剤が複数開発中であり, 治療選択肢は今後さらに増える可能性があることを考慮すると, ロプレソールが第二の  $\beta$  遮断薬として実臨床で使用される可能性は限定的であると推測される。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

日本神経学会から提案のあった片頭痛患者に対する Metoprolol の国内使用実態調査の結果から, 日本人のロプレソールの「片頭痛発作の発症抑制」に対する効能・効果及び用法・用量の妥当性を評価することも一案と考えられる。しかし, 本調査で十分な評価ができない場合には, 日本人片頭痛患者を対象とした臨床試験の実施も検討しなければならない。今回検索した外国臨床試験の内訳は, 並行群間法 6 件, クロスオーバー法 8 件, プラセボ対照試験 3 件, 実薬対照試験が 11 件であった。また, 多くの試験の主要評価項目は発作頻度/4 週であり, 試験期間は 4 週以上の前観察期, 4 週以上のプラセボ Run-in 期及び 16 週以上の治療期を設けていた。なお, クロスオーバー法を用いる場合には各治療期間の間に Washout 期間 (プラセボ投与) を設けていた。

上記を踏まえ, ロプレソールの有効性を検証するためにはプラセボ又は実薬対照, 並行群間又はクロスオーバー法を用い, 約半年の試験期間が必要と考えられる。

ただし, 現在の治療環境や患者の社会生活への影響を考慮するとプラセボ対照試験を実施した場合, 被験者の集積が困難となる可能性がある。一方, 実薬対照の非劣性試験を実施した場合には, 多数の被験者組入れが必要となる。

なお, 現時点では本剤の日本人片頭痛患者に対する Effect size を推定するために十分な情報がないため, 臨床試験の症例数の算出は困難と考えた。

#### 5. 備考

<その他>

## 6. 参考文献一覧

[Becker WJ (1999)] Evidence based migraine prophylactic drug therapy. *Can J Neurol Sci*; 26 Suppl 3:S27-32.

[Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, et al. (2001)] A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study. *Cephalalgia*; 21:120-8.

[Evers S, Afra J, Frese A, et al. (2009)] EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*; 16:968-81.

[Evers S, May A, Fritsche G, et al. (2008)] Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *Nervenheilkunde*; 27:933-49.

[Fernández MM, Birdi JS, Irving GJ, et al. (2015)] Pharmacological agents for the prevention of vestibular migraine. *Cochrane Database Syst Rev*; 6:1-35.

[Fotuhi M, Glaun B, Quan SY, et al. (2009)] Vestibular migraine: a critical review of treatment trials. *J Neurol*; 256:711-6.

[Gerber WD, Diener HC, Scholz E, et al. (1991)] Responders and non-responders to metoprolol, propranolol and nifedipine treatment in migraine prophylaxis: a dose-range study based on time-series analysis. *Cephalalgia*; 11:37-45.

[Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Schlake HP, et al. (1990)] Acetylsalicylic Acid vs. Metoprolol in Migraine Prophylaxis--A Double-Blind Cross-Over Study. *Headache*; 30:639-41.

[Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. (2015)] A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS ONE*; 10(7):1-60.

[Kangasniemi P and Hedman C (1984)] Metoprolol and propranolol in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind study. *Cephalalgia*; 4:91-6.

[Kangasniemi P, Andersen AR, Andersson PG, et al. (1987)] Classic migraine: Effective prophylaxis with metoprolol. *Cephalalgia*; 7:231-8.

[Langohr HD, Gerber WD, Koletzki E, et al. (1985)] Clomipramine and Metoprolol in Migraine Prophylaxis--A Double-blind Crossover Study. *Headache*; 25:107-13.

[Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, et al. (2014)] Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain*; 15(2):1-17.

[Limmroth V and Michel MC (2001)] The prevention of migraine: a critical review with special emphasis on beta-adrenoceptor blockers. *Br J Clin Pharmacol*; 52:237-43.

[Linde K and Rosnagel K (2004)] Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst*

Rev; 2:1-119.

[Louis P, Schoenen J, Hedman C (1985)] Metoprolol v. clonidine in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*; 5:159-65.

[Obermann M and Strupp M (2014)] Current treatment options in vestibular migraine. *Front Neurol*; 5(257):1-5.

[Olsson JE, Behring HC, Forssman B, et al. (1984)] Metoprolol and propranolol in migraine prophylaxis: a double-blind multicentre study. *Acta Neurol Scand*; 70:160-8.

[Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, et al. (2012)] Canadian Headache Society Guideline for Migraine Prophylaxis. *Can J Neurol Sci*; 39(2):1-59.

[Schellenberg R, Lichtenthal A, Wöhlting H, et al. (2008)] Nebivolol and Metoprolol for Treating Migraine: An advance on  $\beta$ -Blocker Treatment? *Headache*; 48:118-25.

[Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, et al. (2013)] Preventive Pharmacologic Treatments for Episodic Migraine in Adults. *J Gen Intern Med*; 28(9):1225-37.

[Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. (2012)] Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*; 78:1337-45.

[Siniatchkin M, Andrasik F, Kropp P, et al. (2007)] Central mechanisms of controlled-release metoprolol in migraine: a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*; 27:1024-32.

[Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, et al. (1988)] Metoprolol in the Prophylaxis of Migraine: Parallel-Groups Comparison with Placebo and Dose-Ranging Follow-Up. *Headache*; 28:15-23.

[Sørensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJK, et al. (1991)] Flunarizine Versus Metoprolol in Migraine Prophylaxis: A Double-Blind, Randomized Parallel Group Study of Efficacy and Tolerability. *Headache*; 31:650-7.

[Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, et al. (2004)] Population-Based Door-to-Door Survey of Migraine in Japan: The Daisen Study. *Headache*; 44:8-19.

[Tfelt-Hansen P and Rolan P (2006)]  $\beta$ -Adrenoceptor Blocking Drugs in Migraine Prophylaxis. *The Headaches*. 3rd edition; Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins, 519-28.

[Vilming S, Standnes B, Hedman C (1985)] Metoprolol and pizotifen in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind investigation. *Cephalalgia*; 5:17-23.

[Worz R, Reinhardt-Benmalek B, Grottemeyer KH, et al. (1991)] Bisoprolol and metoprolol in the prophylactic treatment of migraine with and without aura - a randomized double- blind cross-over multicenter study. *Cephalalgia*; 11(Suppl 11): 152-3.

[日本神経学会・日本頭痛学会 (2013)] 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 (Internet) Available from: <[http://www.jhsnet.org/guideline\\_GL2013.html](http://www.jhsnet.org/guideline_GL2013.html)> (Accessed 01Sep 2015)

[福島雅典 (2005)] メルクマニュアル オンライン (Internet) Available from: <

<http://merckmanual.jp/mmpej/sec16/ch216/ch216d.html?qt=%E7%89%87%E9%A0%AD%E7%97%9B&alt=sh> (Accessed 01Sep 2015)