

## 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	アストラゼネカ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	
	成分名 (一般名)	メトプロロール酒石酸塩
	販売名	セロケン錠 20mg
	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 40-120mg /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	※要望書からの記載変更なし 約 <u>5万</u> 人 <推定方法>	

<p>いても記載する。)</p>	<p>本 剤の頭痛発作頻度軽減治療により最も恩恵を受けると考えられるわが国における片頭痛患者 840 万人のうち受療者 84 万人と推定される。予防療法が必要な重度片頭痛患者 16 万人中、本剤による治療を要する患者 5 万人。</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                      )  <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                      )  (特記事項等) </p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/> あり            <input type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合、その特段の理由)  海外においては、英国、独国（メトプロロールコハク酸塩）及び豪州で「片頭痛発作の発症抑制」に関する効能・効果を取得している。なお、欧米ではガイドラインにおいてメトプロロールによる片頭痛の予防療法の有効性が示されており、米国ガイドラインではエビデンスが確立されたと判断され、レベル A にランクされている。また、国内においても、「慢性頭痛の診療ガイドライン」においてメトプロロールの有用性が示されている。  アストラゼネカ社では、本適応取得を目的とした企業主導の臨床試験を実施する計画は無いが、同じβ遮断薬のプロプラノロール塩酸塩において公知申請により「片頭痛発作の発症抑制」の効能・効果を取得しており、本薬についても公知申請により適応追加が可能か検討したいと考えている。 </p>
<p>「医療上の必要性に係る</p>	<p> 1. 適応疾病の重篤性  <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）  <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  <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない  (上記に分類した根拠)  片頭痛は、日常生活に支障をきたす一次性頭痛のひとつで頻度が高い。また片頭痛は有病率が高く、社会経済及び個人への影響が強い疾患であり、世界保健機関（WHO）によれば、日常生活に支障をきたす疾患の中で片頭痛による重荷は、第 19 位に位置付けられている<sup>1)</sup>。また、急性期治療薬が無効または禁忌の症例、永続的な神経障害をきたす症例がある。 </p>

<p>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記載する。)</p>	<p>このような背景から、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。</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>片頭痛は症例により発作頻度、重症度が異なるが、症例によっては吐き気、嘔吐を伴う強い頭痛が数時間～数日間続き、急性期治療薬の効果が十分でないことも多い。このような発作が月に2回以上起こるような症例では日常生活は著しく障害されることから、頭痛発作の予防薬の有用性は極めて高いと考える。上述の通り、海外においては、英国、独国（コハク酸製剤）及び豪州で「片頭痛発作の発症抑制」に関する効能・効果を取得している。また、欧米のガイドラインでもメトプロロールの有用性が示されており、米国ではレベル A にランクされている。</p> <p>また、日本頭痛学会の「慢性頭痛の診療ガイドライン（2013）」Ⅱ-3-2)において片頭痛の予防療法として推奨グレード A とされる薬剤のうち、バルプロ酸は2011年に、またプロプラノロールは2012年に本邦にて成人における片頭痛の予防療法として承認された。また、ベラパミル塩酸塩及び塩酸アミトリプチリンについては、それぞれ2011年及び2012年に片頭痛に対し適応外使用に関する保険診療上の取り扱いが認められている。</p> <p>このような背景から、片頭痛の予防療法については「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」に該当すると判断した。</p>
<p>備考</p>	

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

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該</p>	<p><input type="checkbox"/>米国    <input checked="" type="checkbox"/>英国    <input checked="" type="checkbox"/>独国    <input type="checkbox"/>仏国    <input type="checkbox"/>加国    <input checked="" type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1966 1377 2018"> <tr> <td style="width: 100px;"></td> <td>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）		

当国の承認内容を記載する。）	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国 <sup>2)</sup>	販売名（企業名）	Lopresor SR, Lopresor Tablets (Recordati Pharmaceuticals Ltd.)
		効能・効果	<p>&lt; Lopresor SR (200mg)&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高血圧症</li> <li>・ 狭心症</li> <li>・ <u>片頭痛予防</u></li> </ul> <p>&lt; Lopresor Tablets (50mg, 100mg) &gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高血圧症及び狭心症、不整脈、特に上室性頻脈性不整脈</li> <li>・ 甲状腺中毒症治療の補助</li> <li>・ 心筋梗塞の早期治療により梗塞面積及び心室細動の発生が減少する</li> <li>・ 疼痛緩和により麻薬性鎮痛薬の必要性が減少する可能性がある</li> <li>・ 急性心筋梗塞患者への投与により、死亡率の減少が認められている</li> <li>・ <u>片頭痛予防</u></li> </ul>
用法・用量		<p>&lt; Lopresor SR (200mg) &gt;</p> <p>嚙まずに経口投与する。投与量は個々の患者に応じて調整するが、最大投与量は400mg/日である。</p> <p>以下にガイドラインを示す。</p> <p><u>成人</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高血圧症: 朝1錠を経口投与する。多くの患者では14日以内に効果が認められる。利尿薬又は血管拡張薬を追加することにより、さらなる血圧低下作用が認められる可能性がある。本薬は、過去に高血圧治療を受けていない患者もしくは過去の治療で効果不十分であった患者に対し効果が期待できる。</li> </ul> <p>後者については、過去の治療レジメンに本薬を追加することにより効果が得ら</p>	

			<p>れる可能性がある。</p> <p>狭心症: 1日1錠の投与から開始する。必要に応じ、1日2錠に増量する。通常、1日1錠の投与で運動耐容能の向上及び狭心症発作の減少効果が期待できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>片頭痛予防:</u> <u>1日1錠を朝服用する。</u></li> <li>・ 高齢者: 他に合併症を持たない高齢者で至適用量が異なるとのデータは無いが、高齢者では過度の血圧や心拍数の低下により、主要臓器への血液供給が不十分なレベルまで低下する可能性があるため、注意する必要がある。 重度の肝機能不全を有する患者では、より低用量で治療することが望ましい。</li> <li>・ 小児: 投与は推奨されない。</li> </ul> <p>&lt; Lopresor Tablets (50mg, 100mg) &gt;</p> <p>嚙まずに経口投与する。投与量は個々の患者に応じて調整するが、最大投与量は400mg/日である。</p> <p>以下にガイドラインを示す。</p> <p><u>成人</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高血圧症: 1日100mgの1回又は分割投与から開始する。効果に応じて、1週間の間隔を空けて1日100mg増量し、1日200mgの1回又は分割投与としてよい。ほとんどの患者では、この範囲内で迅速かつ十分な効果が期待できる。他の降圧利尿薬又は血圧低下薬との併用により、さらなる血圧降下作用が認められる可能性がある。本薬は、過去に高血圧治療を受けていない患者もしくは過去の治療で効果不十分であった患者に対し効果が期待できる。 後者については、過去の治療レジメンに</li> </ul>
--	--	--	--

		<p>本薬を追加することにより効果が得られる可能性がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 狭心症: 50-100mg を 1 日 2-3 回投与する。通常、50-100mg 1 日 2 回の投与で運動耐容能の向上及び狭心症発作の減少効果が期待できる。</li> <li>不整脈: 通常は 50mg 1 日 2-3 回の投与で十分な効果が得られる。必要に応じて、1 日 300mg の分割投与まで増量してよい。</li> <li>・ 甲状腺機能低下症: 50mg を 1 日 4 回投与する。甲状腺機能が徐々に正常化するのに伴い、用量も漸次減少させる。</li> <li>・ 心筋梗塞: 早期治療: 可能な限り胸痛の発生から 12 時間以内に、50mg を 6 時間ごとに 48 時間まで投与する。 維持療法: 通常、維持療法は 1 日 200mg の分割投与により、最低 3 カ月は継続して行う。</li> <li>・ <u>片頭痛予防:</u> <u>1 日 100~200mg を分割投与 (朝及び夕) する。</u></li> <li>・ 高齢者 : 他に合併症を持たない高齢者で至適用量が異なるとのデータは無いが、高齢者では過度の血圧や心拍数の低下により、主要臓器への血液供給が不十分なレベルまで低下する可能性があるため、注意する必要がある。 重度の肝機能不全を有する患者では、より低用量で治療することが望ましい。</li> <li>・ 小児: 投与は推奨されない。</li> </ul>
	備考	
独国 <sup>3)</sup>	販売名 (企業名)	Beloc-Zok (AstraZeneca)
	効能・効果	< Beloc-Zok (47.5mg, 95mg, 190mg) >

		<p><u>成人</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高血圧症</li> <li>・ 狭心症</li> <li>・ 過動心症候群</li> <li>・ 頻脈性不整脈</li> <li>・ 心筋梗塞後の長期治療</li> <li>・ <u>片頭痛予防</u></li> <li>・ 心室収縮機能不全（駆出率 40%以下）を伴う軽度から中等度の安定した慢性心不全：通常の ACE 阻害薬、利尿薬、強心配糖体（必要に応じ）による標準的治療に追加</li> </ul> <p><u>6 歳以上の小児、青少年</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高血圧症</li> </ul> <p>&lt; Beloc-Zok 23.75mg &gt;</p> <p><u>成人</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 心室収縮機能不全（駆出率 40%以下）を伴う軽度から中等度の安定した慢性心不全：通常の ACE 阻害薬、利尿薬、強心配糖体（必要に応じ）による標準的治療に追加</li> </ul> <p><u>6 歳以上の小児、青少年</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高血圧症</li> </ul>
	用法・用量	<p>用量は患者の状態に応じて決定する。なお、心拍数又は治療の奏効性に応じ調整する。他に指定されない限り、以下のガイドラインに従う：</p> <p><u>成人</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高血圧症 コハク酸メトプロロールを 1 日 1 回 47.5 mg、95 mg 又は 190 mg 投与する（それぞれ Beloc-Zok mite 47,5 mg、Beloc-Zok 95 mg 又は Beloc-Zok forte 190 mg 1 錠に相当）。</li> <li>・ 狭心症 コハク酸メトプロロールを 1 日 1 回 47.5 mg、95 mg 又は 190 mg 投与する（それぞれ Beloc-Zok mite 47,5 mg、Beloc-Zok</li> </ul>

			<p>95 mg 又は Beloc-Zok forte 190 mg 1 錠に相当)。</p> <p>夜間性の狭心症に対しては夕方にも投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 過動心症候群 コハク酸メトプロロールを 1 日 1 回 47.5 mg、95 mg 又は 190 mg 投与する (それぞれ Beloc-Zok mite 47,5 mg、 Beloc-Zok 95 mg 又は Beloc-Zok forte 190 mg 1 錠に相当)。</li> <li>・ 心筋梗塞後の長期治療 心筋梗塞の急性治療後の維持療法には、コハク酸メトプロロール 95-190 mg を投与する。(それぞれ Beloc-Zok 95 mg 又は Beloc-Zok forte 190 mg 1 錠に相当)。</li> <li>・ 頻脈性不整脈 コハク酸メトプロロールを 1 日 1 回 47.5 mg、95 mg 又は 190 mg 投与する (それぞれ Beloc-Zok mite 47,5 mg、 Beloc-Zok 95 mg 又は Beloc-Zok forte 190 mg 1 錠に相当)。</li> <li>・ <u>片頭痛予防</u> <u>通常、1 日用量 95mg のコハク酸メトプロロールで十分な効果が得られる。</u> <u>(Beloc-Zok 95 mg 1 錠に相当)</u></li> <li>・ 心不全 心不全に対し、標準治療 (ACE 阻害薬、利尿薬、必要に応じ強心配糖体) で患者の状態を安定させた上で、コハク酸メトプロロールの用量を個別に調整する。 最初の 2 週間での推奨初期用量は、Beloc-Zok 23.75mg 1 日 1 錠である。 NYHA クラスⅢの心不全患者では、最初の 1 週間は Beloc-Zok 23.75mg 1 日半錠を投与する。その後、2 週間ごとに投与量を倍増し、最高用量である 1 日 190mg まで、又は患者の最大耐容量まで投与する (Beloc-Zok Herze 23.75mg、 Beloc-Zok 95 mg 又は Beloc-Zok forte 190 mg 1 錠に</li> </ul>
--	--	--	--

			<p>相当)。長期治療においては、Beloc-Zoc 190mg（又は患者の最大耐容量まで）の投与が推奨される。</p> <p>増量するにあたっては、患者の状態を十分に観察すること。低血圧が認められた場合には、併用薬の減量を考慮する。低血圧の初回発症時には、その時点での投与量が長期治療に適切でないと必ずしも判断できないが、患者の状態が安定するまで低用量のコハク酸メトプロロールで治療する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝及び腎障害        重度の肝障害患者ではコハク酸メトプロロールの排泄が減少するため、投与量の減量が必要となる。肝及び／又は腎障害を有する慢性心不全患者における試験結果は得られていない。よって、このような患者で増量する場合は十分に注意すること。</li> <li>・ 高齢者        80歳以上の高齢者における試験結果は得られてない。よって、このような患者で増量する場合は十分に注意すること。</li> <li>・ 小児及び青少年        &lt;高血圧症&gt;        6歳以上の高血圧患者における推奨初期用量は体重換算で0.48mg/kgである。少数以下の数字は体重換算した値にできるだけ正確に近づける必要がある。        0.48mg/kgで効果が得られない場合は、0.95mg/kgに増量するが、1日用量47.5mgを超えないこと。0.95mg/kgで効果が得られない場合は、最大用量である1.90mg/kgに増量する。小児及び青少年において1日190mg以上を投与した試験結果は無い。6歳未満の小児における有効性及び安全性は確立されていない。よって6歳未満の小児への投与は推奨されない。</li> </ul>
--	--	--	--

			Beloc-Zokは1日1回投与する。食事を避け、少量の水で嚙まずに服用する。本徐放剤には割線があり、容易に分割可能である。
		備考	コハク酸製剤
仏国 <sup>4)</sup>	販売名(企業名)	SELOKEN LP 200 mg (AstraZeneca)	
	効能・効果	高血圧症、労作性狭心症予防、片頭痛	
	用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高血圧症： 200mg錠を1日1回服用する。血圧に対する効果に応じ用量を調整する。1日50mgまで減量してもよい。</li> <li>・ 労作性狭心症予防： 50-100mgの1日1～2回服用から開始する。症状に応じ、週単位の間隔を空けて増量してもよい。</li> <li>・ 片頭痛： 通常、1日200mgを服用する。100mgで効果が得られる場合もある。</li> </ul>	
	備考	片頭痛予防の承認なし	
加国	販売名(企業名)	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
豪州 <sup>5)</sup>	販売名(企業名)	Betaloc tablet (AstraZeneca)	
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高血圧症</li> <li>・ 狭心症予防</li> <li>・ (疑われる又は確定診断を受けた)心筋梗塞</li> <li>・ <u>片頭痛予防</u></li> </ul>	
	用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高血圧症</li> <li>＜初期治療＞</li> <li>軽度高血圧： 50-100mgを1日1回1週間投与する。</li> <li>重症高血圧： 50-100mgを1日2回1週間投与する。</li> <li>＜維持治療＞</li> <li>50-100mgを1日1回又は2回投与する。</li> <li>50mg1日1回で効果の得られる患者もいるが、多くの場合は初期治療及び維持治療として100mg1日1回の投与が必要と</li> </ul>	

			<p>なる。200mg を超えて投与しても効果の向上はあまり見られない。1日最大用量として400mgを超えないこと。1日2回の分割投与が望ましいが、維持用量が1日150mg以下の患者では1回投与でもよい。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 狭心症 50-100mg を1日2回又は3回投与する。</li> <li>・ 心筋梗塞 ＜初期治療＞ 50mg 1日2回投与から開始し、48時間継続する。 ＜維持治療＞ 通常、100mg 1日2回投与を行う。</li> <li>・ <u>片頭痛予防</u> <u>1日100～150mgを分割投与（朝及び夕）する。</u></li> <li>・ 小児 小児における有効性及び安全性は確立されていない。</li> </ul>
		備考	

<p>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。)</p>	<p>■米国    □英国    □独国    ■仏国    ■加国    □豪州</p> <p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p>	
		<p>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）</p>
	<p>米国</p> <p>ガイドライン名</p>	<p>Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. 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<sup>6)</sup>.</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>メトプロロールは2000年のガイドラインでは片頭痛の予防に「おそらく有効」と評価されていた。しかし、メトプロロール200mg/日の投与はアスピリン300mg/日より頭痛の頻度を減らした臨床研究およびメトプロロール142.5mg/日の投与はNebivolol5mg/日と同等の片頭痛予防効果を示した検討から、2012年のガイドラインの</p>

			改訂で片頭痛予防に対するエビデンスが確立されたと判断されてレベル A にランクされている。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	メトプロロール200mg/日の投与はアスピリン300mg/日よりも頭痛の頻度を減らした。臨床研究およびメトプロロール 142.5mg/日の投与は Nebivolol 5mg/日と同等の片頭痛予防効果を示した。
		ガイドラインの根拠論文	1) Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, Evers S, Schoenen J, Eikermann A, Latta G, Hauke W; Study Group. A comparative study of oralacetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study <sup>7)</sup> . 2) Schellenberg R, Lichtenthal A, Wohling H, Graf C, Brixius K. Nebivololand metoprolol for treating migraine: an advance on beta-blocker treatment <sup>8)</sup>
		備考	
独国		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	
仏国		ガイドライン名	Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children <sup>9)</sup>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	片頭痛予防
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	メトプロロールコハク酸エステル 100-200mg/日

		ガイドラインの根拠論文	1) Schellenberg R, Lichtenthal A, Wohling H, Graf C, Brixius K. Nebivololand metoprolol for treating migraine: an advance on beta-blocker treatment <sup>8)</sup>
		備考	コハク酸製剤
	加国	ガイドライン名	Canadian Headache Society guideline for Migraine Prophylaxis <sup>10)</sup>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	片頭痛予防
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	メトプロロール 100-200mg/日
		ガイドラインの根拠論文	1) Linde K, Rossangel for migraine prophylaxis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2. Art,No.:CD003225. DOI:10.1002/14651458.CD003225.pub2. <sup>11)</sup>
		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>

【データベース】 JMEDPLUS、JAPICDOC、MEDLINE

【キーワード】

①メトプロロール、METOPROLOL、セロケン、SELOKEN、ロプレソール、LOPRESSOR

②片頭痛、偏頭痛、MIGRAINE

③総説、解説、レビュー、RCT、無作為～、ランダム～、メタアナリシス、ガイドライン、指針、方針、選択

【検索式】 ①×②×③

<海外における臨床試験等>

要望書からの記載変更・追加なし

<日本における臨床試験等\* >

本邦での臨床使用実態は国内ガイドラインの記載及び成書の記載のみで、日本人患者に投与した際の有効性及び安全性に関する情報は確認できなかった。

※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

【データベース】 JMEDPLUS、JAPICDOC、MEDLINE

【キーワード】

①メトプロロール、METOPROLOL、セロケン、SELOKEN、ロプレソール、LOPRESSOR

②片頭痛、偏頭痛、MIGRAINE

③総説、解説、レビュー、メタ分析、メタアナリシス、META ANALYSIS

【検索式】 ①×②×③

##### 1) Diener らの報告 (Expert Opin Investig Drugs. 2001;10:1831-45) <sup>12)</sup>

片頭痛発作が月に 3 回以上の患者では、予防療法の実施が推奨される。また、急性期治療が有効でない場合又は急性期治療による有害事象が重度である場合にも予防療法の実施が推奨される。β遮断薬であるメトプロロール及びプロプラノロール、Ca拮抗薬であるフルナリジン、5-HT拮抗薬である数種の薬剤及びアミトリプチリンに関しては、予防療法による効果が証明されている。β遮断薬の第一選択薬の 1 つであるメトプロロールの予防療法における用量は、初期投与量として 50 mg/日、その後は 150～200 mg まで増量すると記載されている。

## 2) Andersson らの報告 (Drugs. 1990 Mar;39:355-73) <sup>13)</sup>

いくつかのプラセボ/実薬対照二重盲検試験結果の論文をもとに、片頭痛予防療法としての  $\beta$  遮断薬及び Ca 拮抗薬の効果を評価した。臨床試験デザインや治療効果の検討における問題点、及び報告論文数を考慮しても、プロプラノロール、メトプロロール、timolol、ナドロール及びアテノロールは普通型片頭痛患者だけでなく典型的片頭痛患者の発作頻度を軽減させた結論づけられるであろう。しかし、発作の持続期間及び程度に対する効果はそれほど明確ではない。治療効果は一般的に投与開始後 4 週間以内にみられ、その後は減弱していく事が示唆された。非選択的  $\beta$  遮断薬は  $\beta_1$  選択性の薬剤と同様に有効、かつ、その効果は他の抗片頭痛薬と同程度であると考えられる。得られた臨床試験結果では、パーシャルアゴニスト活性(内因性交感神経刺激作用)を有する  $\beta$  遮断薬が有効であるという事実を否定はしていないが、その効果はこの特性の無い遮断薬に比べて劣っていることが示唆される。Vilming らは、メトプロロール 50 mg 1 日 2 回投与による片頭痛発作予防効果が pizotifen 0.5 mg 1 日 2 回投与と同程度であったと報告している。また、Louis らはメトプロロール 50 mg 1 日 2 回投与による片頭痛発作予防効果はクロニジン 50  $\mu$ g 1 日 2 回投与より優っていたと報告している。

## 3) Cochrane データベースレビュー (Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2) <sup>11)</sup> (加国ガイドラインの引用文献番号 1)

片頭痛の予防に対し、プロプラノロールがプラセボや他剤より有効であることを確認するため、MEDLINE/PubMed (1966 年～2003 年 5 月) 及び Cochrane Central Register of Controlled Trials (Issue 2, 2003) の検索を行い、プロプラノロールが 4 週間以上投与されている臨床試験 (58 試験) を調査した。そのうち、メトプロロール (100～200mg) との比較を行った 3 試験では、両薬間に差は認められなかった (responder ratio 0.78、95%CI 0.56～1.09) が、試験間の結果は一致していた。

## (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>

### 1) Wolff's Headache and other head pain. 8th edition (2007 年) <sup>14)</sup>

メトプロロール (100～200 mg/日) 等の  $\beta$  遮断薬は片頭痛の予防に最も広く用いられている薬剤であり、60～80%の患者で発作頻度を 50%以下に減少させることが可能であると記載されている。

<日本における教科書等>

### 1) 臨床神経内科学 改訂 5 版 (2006 年) <sup>15)</sup>

片頭痛の予防的治療に、「カルシウム拮抗薬、 $\beta$ -ブロッカー、抗うつ薬、バルプロ酸、抗セロトニン薬などの有効性が確認されている」と記載されている。

2) メルクマニュアル第18版日本語版(2006年)<sup>16)</sup>

片頭痛の予防薬としてβ遮断薬の記載があり、「片頭痛及び群発頭痛に対する薬物用法」の表に用法として「メトプロロール 50～200 mg, 経口, 1日1回」の記載がある。

(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>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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

無し

(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>

本剤による片頭痛発作の予防効果が複数の試験で確認されており、一方、本剤による片頭痛の頭痛発作の緩解効果は確認されていないことから、要望に沿って片頭痛における頭痛発作の予防を効能・効果とすべきと考えられる。同使用目的ではバルプロ酸ナトリウム(協和発酵キリン株式会社「デパケン」等)及びプロプラノロール(アストラゼネカ社「インデラル」等)が既に承認を取得しており、これら薬剤における効能・効果は「片頭痛発作の発症抑制」である。以上から、本剤についても同様の効能・効果として、要望に沿って「片頭痛発作の発症抑制」とすることが妥当と判断する。

<要望用法・用量について>

慢性頭痛の診療ガイドラインに記載されたメトプロロールの用量の記載に準じ、「通常成人にはメトプロロール酒石酸塩として1日40～120mgを1日2回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」と設定することは妥当と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

本薬による片頭痛発作発症の予防については、国内外におけるガイドライン及び代表的な教科書でその使用が推奨され、同じβ遮断薬のプロプラノロールでも「片頭痛発作の発症抑制」の効能・効果を取得している。よって、本薬は欧米及び国内における標準的療法に位置づけられている薬剤であると考えられる。本薬は、プロプラノロールで使用が禁忌とされているリザトリプタンとの併用使

用が可能であること、また、本薬は、 $\beta 1$  選択性であることから喘息を有する患者にも使用しやすいとの利点を有している。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

既に海外で承認されている効能効果であること、また国内外のガイドライン及び代表的な教科書等で基本的な薬剤として位置づけられており、要望用法・用量については国内で既承認されている範囲内であることから、新たな臨床試験の実施を行うことなく、公知申請が妥当であると考えます。

#### 5. 備考

<その他>

#### 6. 参考文献一覧

- 1) 国際頭痛分類 第2版日本語版. 日本頭痛学会誌.31:13-188, 2004.
- 2) 英国添付文書 (Lopresor SR/Lopresor Tablets)
- 3) 独国添付文書 (Beloc-Zok)
- 4) 仏国添付文書 (Seloken LP 200mg)
- 5) 豪州添付文書 (Betoloc Tablet)
- 6) Silberstein SD, et al., Neurology. 2012, 78:1337-45.
- 7) Diener HC, et al., Cephalalgia. 2001; 21:120-8.
- 8) Schellenberg R, et al., Headache. 2008; 48:118-25.
- 9) Lanteri-Minet et al., The Journal of Headache and Pain. 2014, 15:2
- 10) Pringsheim et al., Can J Neurol Sci. 2012; 39: Suppl.2, S1-S2
- 11) Linde K, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004, Issue 2.
- 12) Diener, et al., Expert Opin Investig Drugs. 2001;10:1831-45
- 13) Andersson et al., Drugs. 1990 Mar;39:355-73
- 14) Wolff's Headache and other head pain. 8th edition (2007)
- 15) 臨床神経内科学 改訂5版 (2006年)
- 16) メルクマニュアル第18版日本語版 (2006年)