

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名； 日本神経学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>位 (全 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>メプロロール酒石酸塩</p>
	<p>販売名</p>	<p>セロケン・ロプレソール</p>
	<p>会社名</p>	<p>アストラゼネカ・ノバルティス</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本頭痛学会，日本神経治療学会 (選定理由) 頭痛の診療および研究に関係する学会を選定</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>片頭痛発作の発症抑制</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>メトプロロール 40-120mg /日、分 2</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 5 万 人 <推定方法> 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>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 効能・効果:本態性高血圧症(軽症～中等症)、狭心症、頻脈性不整脈 用法・用量 本態性高血圧症(軽症～中等症) :通常、成人にはメトプロロール酒石酸塩として1日 60～120mgを1日 3回に分割経口投与する。効果不十分な場合は240mgまで増量することができる。なお、年齢、症状により適宜増減する。 狭心症、頻脈性不整脈 :通常、成人にはメトプロロール酒石酸塩として1日 60～120mgを1日 2～3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。</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、該当すると考えた根拠について記載する。)</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 (致死的な疾患) <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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 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おり、世界保健機関 (WHO) の調査では、心身ともに自立し、健康的に生活できる期間を指す健康寿命を短縮する疾患の中で第 19 位(女性に限定すれば第 12 位)に位置づけられている。片頭痛は SF -20, SF-36 を用いた調査において、慢性疾患を持たない健康対象に比較して、有意に健康関連 Quality of life (HRQoL) 障害が認められた。米国および英国で行われた電話インタビューによる大規模研究では片頭痛は健康対照と比較して、身体面および心理面の両面において HRQoL が有意に障害されており、片頭痛の発作頻度と HRQoL の支障度には相間がみられ、片頭痛はうつとの共存率が有意に高く、片頭痛とうつはそれぞれ独立して HRQoL の障害因子であった。また、片頭痛は発作性の疾患であるが、非発作時においても、片頭痛患者は健康対照に比し、QOL が障害されており、より強い心的ストレスを受けていたことが報告され</p>	

	<p>ている³⁾。</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 欧米等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 欧米等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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>すでに記載したように、国際的には片頭痛の予防療法として、バルプロ酸ナトリウム、トピラマートなどの抗てんかん薬、塩酸プロプラノロール、メトプロロール酒石酸塩などのβ遮断薬、塩酸アミトリプチリンなどの抗うつ薬、ベラパミル塩酸塩などのカルシウム拮抗薬が長年の使用経験と多くの臨床試験のデータやメタ解析があり、高いエビデンスがある標準的治療薬と位置づけられている^{1),2)}。わが国では片頭痛に対し、塩酸ロメリジン(ミグシス、テラナス)、メシル酸ジヒドロエルゴタミン(ジヒデルゴット)に加えて、2010年にはバルプロ酸ナトリウム、2012年には塩酸プロプラノロールが片頭痛予防薬として公知申請により適応を追加していただいた。また、2010年にはベラパミル塩酸塩、2012年には塩酸アミトリプチリンが片頭痛で適応外使用の適応を認めていただいている。これらの治療薬はわが国の片頭痛患者に効果を示しており、これまでの経験から国内外の医療環境の違い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>
備考	

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、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" 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>	
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
<p>米国</p>	販売名(企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	片頭痛の適応なし
<p>英国</p>	販売名(企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	

		備考	片頭痛の適応なし	
	独国	販売名（企業名）	Beloc-Zok（AstraZeneca Germany）	
		効能・効果	高血圧、狭心症、過動心症候群、心筋梗塞、頻脈性不整脈、片頭痛予防、心不全	
		用法・用量	高血圧：47.5mg、95mg、190mg 1日1回 狭心症：47.5mg、95mg、190mg 1日1回 過動心症候群：47.5mg、95mg、190mg 1日1回 心筋梗塞：95mg、190mg 頻脈性不整脈：47.5mg、95mg、190mg 1日1回 片頭痛予防：95mg 1日1回	
		備考	コハク酸製剤	
	仏国	販売名（企業名）	Seloken LP 200 tablets（AstraZeneca France）	
		効能・効果	高血圧、労作性狭心症、片頭痛	
		用法・用量	高血圧：200mg 1日1回 労作性狭心症：50～100mg 1日1～2回 片頭痛：100～200mg 錠を1日1回（通常は200mg）	
		備考		
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	片頭痛の適応なし	
	豪国	販売名（企業名）	BETALOC	
		効能・効果	高血圧、狭心症、心筋梗塞・治療、片頭痛予防	
		用法・用量	高血圧：50・100mg 1日1または2回 狭心症：50・100mg 1日2または3回 心筋梗塞：100mg 1日2回 片頭痛：100～150mg 朝、夕	
		備考	BETALOC	
	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	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input 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	Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update:

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。）		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 ¹⁾ . (Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E) Neurology. 2012, 78: 1337-45.
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	メプロロールは 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検討から、2012 年のガイドラインの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	Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, Evers S, Schoenen J, Eikermann A, Latta G, Hauke W; Study Group. 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 ⁴⁾ . Cephalalgia. 2001; 21: 120-8. Schellenberg R, Lichtenthal A, Wohling H, Graf C, Brixius K. Nebivolol and metoprolol for treating migraine: an advance on beta-blocker treatment ⁵⁾ ? Headache. 2008; 48: 118-25.
	備考	
英国	ガイドライン名	British Association for the Study of Headache Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache Writing Committee (EA MacGregor, TJ Steiner, PTG Davies 3rd edition (1st revision); approved for publication, September 2010)

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	β遮断薬は喘息、心不全、末梢血管疾患やうつがなければ、第一選択薬となる。アテノロールの方がメプロロールより好んで処方される。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	メプロロール 50-100mg/日 分2
		ガイドラインの根拠論文	記載なし
		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	
		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	
	加国	ガイドライン名	Canadian Journal of Neurological Sciences The official Journal of: The Canadian Neurological Society, The Canadian Neurosurgical Society, The Canadian Headache Society Guideline for Migraine Prophylaxis
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		Cochrane systematic review より引用する ¹⁵⁾	

		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	メプロロール 100-200mg/日の投与が片頭痛発作予防に有効
		ガイドラインの根拠論文	Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2 ¹⁵⁾ .
		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>

Metoprolol, migraine, clinical trial の 27 件で RCT の行われているものを中心に選定

<海外における臨床試験等>

1) A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study⁴⁾.

(米国ガイドラインの引用文献番号 31)

論文 : Cephalalgia. 2001; 21: 120-8.

著者 : Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, Evers S, Schoenen J, Eikermann A, Latta G, Hauke W; Study Group.

研究デザイン : 無作為化二重盲検試験

対象患者(疾患名、重症度、症例数、年齢) : 270 例の片頭痛患者、1 年以上の既往、年齢 18-65 歳、4 週間の観察期間に 2-6 回の発作

投与（使用剤型、投与経路、用法・用量）：錠剤、経口、4週間の偽薬投与後、メトプロロール：100mg/日を1週間でその後15週間はメトプロロール200mg/日の群とアセチルサリチル酸300mg/日を16週間。

有効性評価（主要評価項目、例数や統計学的評価）：最後4週間の発作の回数、頭痛持続時間、頭痛の重症度、鎮痛薬の使用回数、メトプロロール46.2%が responder に対し、アセチルサリチル酸投与群では29.6%が responder.

安全性評価（有害事象の頻度、程度、主な有害事象名）：メトプロロール（135例）：皮膚症状 9例、筋骨格症状 1例、神経系の症状 4例、自律神経症状 11例、視覚症状 1例、聴覚症状 1例、精神症状 16例、消化器症状 25例、肝胆道系症状 1例、内分泌症状 0例、心血管系症状 1例、末梢血管症状 5例、呼吸器症状 6例、血液疾患 2例、泌尿器症状 2例、生殖器官症状 2例、全身症状 11例、非特異的症状 1例、合計 99例

アセチルサリチル酸（135例）：皮膚症状 2例、筋骨格症状 2例、神経系の症状 3例、自律神経症状 0例、視覚症状 0例、聴覚症状 0例、精神症状 2例、消化器症状 30例、肝胆道系症状 1例、内分泌症状 1例、心血管系症状 0例、末梢血管症状 0例、呼吸器症状 1例、血液疾患 0例、泌尿器症状 4例、生殖器官症状 1例、全身症状 3例、非特異的症状 1例、合計 51例

2) Nebivolol and metoprolol for treating migraine: an advance on beta-blocker treatment⁵⁾?

（米国ガイドラインの引用文献番号 33、仏国ガイドラインの引用文献番号 122）

論文: Headache. 2008; 48: 118-25.

著者: Schellenberg R, Lichtenthal A, Wohling H, Graf C, Brixius K.

研究デザイン: 無作為化二重盲検試験

対象患者（疾患名、重症度、症例数、年齢）: 30例の片頭痛患者、1年以上の既往、過去の発作3回以上。一か月に2回以上の発作

投与（使用剤型、投与経路、用法・用量）: 錠剤、経口、メトプロロール: 47.5mg/日から漸増、最大142.5mg/日を内服し、Nebivolol: 5mg/日と比較

有効性評価（主要評価項目、例数や統計学的評価）: 最後4週間の発作の回数、頭痛持続時間、頭痛の重症度、鎮痛薬の使用回数により Nebivolol はメトプロロールと同様に片頭痛予防効果があることを報告

安全性評価（有害事象の頻度、程度、主な有害事象名）: メトプロロール: 有害事象の頻度 30%、

疲労 11%、徐脈 5%、低血圧 2%、上室性期外収縮 2%

Nebivolol: 有害事象の頻度 15%、疲労 7%、徐脈 1%、低血圧 1%、

3) Classic migraine: effective prophylaxis with metoprolol⁶⁾.

(欧州連合神経学会のガイドラインの引用文献番号 87)

論文: Cephalalgia. 1987; 7: 231-8.

著者: Kangasniemi P, Andersen AR, Andersson PG, Gilhus NE, Hedman C, Hultgren M, Vilming S, Olesen J.

研究デザイン: 二重盲検交差試験 (a double-blind cross-over study)

対象患者(疾患名、重症度、症例数、年齢): 1ヶ月に2 -8回の発作がある 16 歳～65 歳の古典的片頭痛患者 73 例

投与(使用剤型、投与経路、用法・用量): メトプロロール徐放錠 (Durules 200mg) を1日1回(朝)に内服し、偽薬と比較し 8 週間

有効性評価(主要評価項目、例数や統計学的評価): 発作頻度, 平均発作持続時間, 全般評価, 発作あたりの鎮痛薬の使用量

前兆を伴う発作 1119 回, 前兆を伴わない発作 374 回が記録された. メトプロロールは, 発作頻度(1.8 対 2.5 発作/4 週), 平均発作持続時間(6.0 時間/発作対 8.0 時間/発作), 平均の全般評価, 発作あたりの鎮痛薬の使用量は偽薬よりすぐれていた.

安全性評価(有害事象の頻度、程度、主な有害事象名): メトプロロール: 消化器症状 9 例、疲労 7 例、心血管系 2 例、睡眠障害 1 例、その他 7 例

偽薬: 消化器症状 2 例、疲労 1 例、心血管系 3 例、睡眠障害 0 例、その他 8 例

4) Metoprolol in the prophylaxis of migraine: parallel-groups comparison with placebo and dose-ranging follow-up⁷⁾.

(欧州連合神経学会のガイドラインの引用文献番号 89)

論文: Headache. 1988; 28: 15-23.

著者: Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, Rose FC.

研究デザイン: 二重盲検試験

対象患者(疾患名、重症度、症例数、年齢): 片頭痛患者 59 例、2 年以上の既往、一か月に 2-8 回以上の発作、18-64 歳

投与(使用剤型、投与経路、用法・用量):錠剤経口、4週間偽薬を投与しその後、偽薬とメプロロールを投与する症例を無作為に抽出。メプロロール:50mg/日分2で8週間、その後100mg/日分2で12週間経過観察。

有効性評価(主要評価項目、例数や統計学的評価):発作頻度、平均発作持続時間、全般評価、発作あたりの鎮痛薬の使用量。発作頻度はメプロロールで有意に改善させたが、重症度については偽薬と有意差なし。

安全性評価(有害事象の頻度、程度、主な有害事象名):メプロロールは脈拍数および収縮期血圧を有意に低下させた。めまい、悪夢、軽度の体重増加、呼吸困難感がそれぞれ1例。

5) Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability⁸⁾.

(欧州連合神経学会のガイドラインの引用文献番号 90)

論文: Headache. 1991; 31: 650-7.

著者: Sorensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJ, Kinge E, Iversen H, Alslev T, Nohr P, Pedersen KK, Schroder P, Lademann A, et al.

研究デザイン: 二重盲検試験

対象患者(疾患名、重症度、症例数、年齢): 片頭痛患者 149例、1年以上の既往、一か月に2-8回以上の発作、18-65歳

投与(使用剤型、投与経路、用法・用量): 錠剤経口、(メプロロールは徐放錠)、4週間偽薬を投与した後、フルナリジンまたはメプロロールを投与する症例を無作為に抽出。メプロロール: 200mg/日分1で5か月、フルナリジン 10mg/日で5か月経過観察。

有効性評価(主要評価項目、例数や統計学的評価): 発作頻度、平均発作持続時間、全般評価、発作あたりの鎮痛薬の使用量。フルナリジンとメプロロールでこれらを有意に改善させたが、2剤間での有意差なし。

安全性評価(有害事象の頻度、程度、主な有害事象名): メプロロール: 眠気 28%、体重増加 12%、消化器症状 13%、睡眠障害 13%、疲労 13%、うつ 3%、めまい 5%、心血管系・血圧低下 1%、錐体外路症状 1%、呼吸器症状 1%

フルナリジン: 眠気 36%、体重増加 32%、消化器症状 7%、睡眠障害 6%、疲労 4%、うつ 8%、めまい 1%、心血管系・血圧低下 3%、錐体外路症状 3%、呼吸器症状 0%。

6) Central mechanisms of controlled-release metoprolol in migraine: a double-blind, placebo-controlled study⁹⁾.

論文:Cephalalgia. 2007; 27: 1024-32.

著者:Siniatchkin M, Andrasik F, Kropp P, Niederberger U, Strenge H, Averkina N, Lindner V, Stephani U, Gerber WD.

研究デザイン:二重盲検試験

対象患者(疾患名、重症度、症例数、年齢):片頭痛患者20例、1年以上の既往、一か月に2-10回以上の発作、18-60歳

投与(使用剤型、投与経路、用法・用量):錠剤経口、メプロロール:50mg/日分1で1週間、4週間で200mg/日分1として2か月経過観察し偽薬と比較

有効性評価(主要評価項目、例数や統計学的評価):発作頻度、平均発作持続時間、全般評価、発作あたりの鎮痛薬の使用量。3か月後メプロロール投与群では偽薬群と比較しこれらを有意に改善。

安全性評価(有害事象の頻度、程度、主な有害事象名):記載なし

<日本における臨床試験等^{*}>

1) 報告はない

※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

1) タイトル:Migraine: preventive treatment¹⁰⁾.

論文:Cephalalgia 2002; 22: 491-512.

著者:Silberstein SD Goadsby PJ.

メプロロールは、プロプラノロールと同等の有効性が示されている。

2) タイトル:Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults.¹¹⁾

論文:J Gen Intern Med. 2013; 28: 1225-37

著者:Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, Kane RL.

4例のRCTの結果のメタ・アナリシスでは、片頭痛に対する有効性39.9%でプロプラノロールの有効性45.1%と同等の効果が示されている¹¹⁾。

(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) タイトル: β -Adrenoceptor Blocking Drugs in migraine prophylaxis¹²⁾.

論文: The Headache (3rd edition; J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Ed.)), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, pp 519-528.

著者: Tfelt-Hansen P and Rolan P

メトプロロール 50-200mg/日 分2を用いる

<日本における教科書等>

1) タイトル: ベータ遮断薬による片頭痛の予防療法¹³⁾.

論文: Brain and Nerve 2009; 61: 1125-1130.

著者: 清水利彦.

メトプロロールはプラセボ群と比較した臨床試験で有用性が示されており、プロプラノロールとほぼ同等の予防効果があると考えられる。

(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) 米国神経学会のガイドライン

タイトル: 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 Society¹⁾.

論文: Neurology. 2012; 78: 1337-45.

著者: Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E

メトプロロールは最初のガイドラインでは片頭痛の予防効果におそらく効果があるだろうとされていた。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/日の投与はネビボロール 5mg/日と同等の片頭痛予防効果を示した検討から、今回ガイドラインの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いる。

2) 欧州連合神経学会のガイドライン

タイトル: European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force²⁾.

論文: Eur J Neurol. 2009; 16: 968-81.

著者: Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS

β 遮断薬が片頭痛の予防効果を示すことは明らかで、多くの無作為二重盲検試験が行われている。最良のエビデンスが得られているのはメトプロロールとプロプラノロールである。

<日本におけるガイドライン等>

1)慢性頭痛の診療ガイドライン 2013

タイトル: β 遮断薬(プロプラノロール)は片頭痛の予防に有効か¹⁴⁾

論文:慢性頭痛の診療ガイドライン;日本神経学会・日本頭痛学会監修,医学書院:東京, pp156-158, 2013.

著者:慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会

メトプロロールは4件以上のプラセボ群と比較した臨床試験で有用性が示されている。エビデンスはやや劣るものの、プロプラノロールとほぼ同等の予防効果があると考えられる。

(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

1) なし

(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>

1) 片頭痛発作の発症抑制

<要望用法・用量について>

1) メトプロロール 40-120mg /日、分2

用法・用量の設定根拠:米国、英国、加国のガイドラインでは各々、200mg/日、50-100mg/日、100-200mg/日、1日1回または2回と記載されており、わが国の慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 では40-120mg /日が推奨用量として記載されている¹⁶⁾。わが国におけるメトプロロールの本態性高血圧、狭心症、頻脈性不整脈においては1日2~3回の投与が承認されている。

<臨床的位置づけについて>

1) これまで記載してきたように、メトプロロールは、片頭痛予防薬として、独国および豪国において承認されている。さらに、米国神経学会のガイドライン¹⁾、欧州連合神経学会のガイドライン²⁾、英国ガイドラインおよび加国ガイドラインにおいては片頭痛予防に有効とされ、その使用が推奨されている。投与量は、それぞれの国において若干異なるが、50-200mg/日であり、本要望における用法および用量の設定も妥当なものと考えられる。片頭痛の予防療法として、国際的にはバルプロ酸ナトリウム、トピラマートなどの抗てんかん薬、塩酸プロプラノロール、メトプロロール酒石酸塩などの β 遮断薬、塩酸アミトリプチリンなどの抗うつ薬、ベラパミル塩酸塩などのカルシウム拮抗薬が長年の使用経験と多くの臨床試験のデータやメタ解析があり、高いエビデンスがある標準的治療薬と位置づけられている^{1),2)}。わが国では片頭痛に対し、塩酸ロメリジン(ミグシス、テラナス)、メシル酸ジヒドロエルゴタミン(ジヒデルゴット)に加えて、2010年にはバルプロ酸ナトリウム、2012年には塩酸プロプラノロールが片頭痛の発症抑制で公知申請により適応追加がなされた。また、2010年にはベラパミル塩酸塩、2012年には塩酸アミトリプチリンが片頭痛で適応外使用の適応が認められ、片頭痛治療の環境が整いつつある。しかしながら、これらの薬剤では十分な発作頻度の減少と頭痛発作の重症度の軽減が得られない患者も多く、急性期治療薬の不適切な過剰使用に陥る患者も少なくない。現在わが国では、メトプロロール酒石酸塩

は本態性高血圧症(軽症～中等症), 狭心症, 頻脈性不整脈に保険適応されている。メトプロロール酒石酸塩は同じ β 遮断薬である塩酸プロプラノロールと比ベリザトリプタンとの併用禁忌でないことから治療の選択が広がり, また β_1 選択性であるので, 片頭痛の共存症として症例数の多い喘息患者にも使用しやすいという利点も有している。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) わが国における片頭痛に対するメトプロロールの臨床使用実態を調査する

1. 調査方法

1.1 対象

各調査実施施設の調査担当医師によって、調査期間中にメトプロロールを処方された投与継続例及び投与開始例の内、片頭痛発作予防効果が確認された患者を調査対象とする。

1.2 評価例数

一定期間調査を行い、データ収集が可能な調査対象患者 200 例。

1.3 調査期間

任意の 3 カ月を調査期間とする。

1.4 調査デザイン

多施設共同、レトロスペクティブ調査

1.5 調査手順

この調査をおこなう代表施設において、倫理委員会の審査を受け承認を得る。その後、頭痛を専門とする学会である日本頭痛学会がこの調査が実施可能と判断した専門医のいる各施設に文書にての調査を依頼。データは調査票に記入し、データセンターでデータベース化し、集計・解析を実施。

1.6 調査項目

1.6.1 施設情報

1) 施設名

2) 診療科名

3) 調査医師名

4) 調査医師記入日

1.6.2 患者背景

1) 性別、年齢、体重

2) 基礎疾患（予防療法の前治療歴、合併症、片頭痛分類）

3) メトプロロールにより片頭痛への予防効果が認められたと判断する理由

1.6.3 調査期間中の片頭痛への併用療法

1) 急性期治療の有無、薬剤の種類

2) 予防薬の有無、薬剤の種類

1.6.4 メトプロロールの用法・用量

1.6.4.1 初回投与時の用法・用量

1) 初回投与年月日

2) 投与開始時の 1 日用量（投与開始時に実際に処方した用量が不明な場合は、通常目安としている投与開始時の体重当たりの用量について記入。）

3 日日投与回数

4) 用法・用量の選択理由

1. 6. 4. 2 現在あるいは直近の用法・用量

1) 現在（調査期間中）の処方の投与有無

2) 現在あるいは直近の投与開始日

3) 現在あるいは直近の 1 日用量

4) 1 日投与回数

5) 投与状況

1. 6. 4. 3 用法・用量の変更

1) 初回用量からの変更の有無

2) 変更回数

3) 変更年月日

4) 変更後の 1 日用量（変更回数が 2 回以上の場合は、過去 6 ヶ月以内の最も高い用量を記載）

5) 変更後の一日の投与回数

6) 変更理由

1. 6. 5 副作用

投与開始時点から調査期間終了までに発生したメトプロロールの投与に支障をきたす副作用（投与中止、投与中断、用量液量等）があった場合、以下を記入。

1) 副作用名

2) 服薬状況

3) 重症度

4) 重篤性及び重篤と判断した場合にはその理由

5) 処置等の有無、何か処置を施した場合は具体的な処置内容

6) 転帰

7) その他コメント

1. 6. 6 メトプロロールの片頭痛予防投与の中止・中断の理由

投与開始時点から調査期間終了までにメトプロロールの投与を中止あるいは中断した場合、その理由を記入。

2 集計・解析の方法

データから、下記の事項について集計・解析を行う。

1) 調査実施施設

2) 症例の構成

3) 対象患者に関する事項（患者背景、併用療法）

4) 用法・用量に関する事項（開始用量・維持用量、用量の変更、投与の中止・中断、投与期間）

5) 安全性に関する事項

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>
<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; 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. *Neurology*. 2012; 78: 1337-45.
- 2) Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009; 16: 968-81.
- 3) 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会: 片頭痛患者の健康寿命の阻害, QOL の阻害はどの程度か (片頭痛患者の慢性頭痛の診療ガイドライン; 日本神経学会・日本頭痛学会監修), 医学書院: 東京, pp103-104, 2013.
- 4) Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, Evers S, Schoenen J, Eikermann A, Latta G, Hauke W; Study Group. 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*. 2001; 21: 120-8.
- 5) Schellenberg R, Lichtenthal A, Wohling H, Graf C, Brixius K. Nebivolol and metoprolol for treating migraine: an advance on beta-blocker treatment? *Headache*. 2008; 48: 118-25.
- 6) Kangasniemi P, Andersen AR, Andersson PG, Gilhus NE, Hedman C, Hultgren M, Vilming S, Olesen J. Classic migraine: effective prophylaxis with metoprolol. *Cephalalgia*. 1987; 7: 231-8.
- 7) Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, Rose FC. Metoprolol in the prophylaxis of migraine: parallel-groups comparison with placebo and dose-ranging follow-up. *Headache*. 1988; 28: 15-23.
- 8) Sorensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJ, Kinge E, Iversen H, Alslev T, Nohr P, Pedersen KK, Schroder P, Lademann A, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache*. 1991; 31:650-7.
- 9) Siniatchkin M, Andrasik F, Kropp P, Niederberger U, Strenge H, Averkina N, Lindner V, Stephani U, Gerber WD. Central mechanisms of controlled-release metoprolol in migraine: a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007; 27: 1024-32.
- 10) Silberstein SD Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2002; 22: 491–512.
- 11) Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, Kane RL. Preventive

- pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. *J Gen Intern Med.* 2013; 28: 1225-37.
- 12) Tfelt-Hansen P and Rolan P (2006). β -Adrenoceptor Blocking Drugs in migraine prophylaxis. In: J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Ed.), *The Headache* (3rd edition), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 519-528.
- 13) 清水利彦. ベータ遮断薬による片頭痛の予防療法. *Brain and Nerve* 2009; 61: 1125-1130.
- 14) 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会: β 遮断薬(プロプラノロール)は片頭痛の予防に有効か(慢性頭痛の診療ガイドライン; 日本神経学会・日本頭痛学会監修), 医学書院: 東京, pp156-158, 2013.
- 15) Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2
- 16) 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会: 予防療法にはどのような薬剤があるか(慢性頭痛の診療ガイドライン; 日本神経学会・日本頭痛学会監修), 医学書院: 東京, pp148-150, 2013