

資料 4 - 2

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
プロプラノロール塩酸塩
片頭痛における頭痛発作の予防

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：プロプラノロール塩酸塩	
	販売名：インデラル錠 10 mg、インデラル錠 20 mg	
	会社名：アストラゼネカ株式会社	
要望者名	日本頭痛学会、日本神経学会、個人	
要望内容	効能・効果	【日本頭痛学会、日本神経学会】 片頭痛における頭痛発作の予防（米、英、独、仏） 【個人】 偏頭痛の発作予防
	用法・用量	【日本頭痛学会、日本神経学会】 1日数回分服、160～240 mg/日（米）、80～160 mg/日（英）、80～120 mg/日（独）、160 mg/日以内（仏） 【個人】 20～60 mg/日
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤型追加等）	特になし
備考	特になし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

片頭痛は、身体面、心理面、社会的側面において幅広く機能障害を生じさせる慢性的な疾患であり、発作中は仕事や家事等の日常生活に支障をきたす疾患である。また、発作発現時の苦痛のみならず、日常的な発作への不安もある。以上より、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、本薬の適応疾患は「ウ 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。

(2) 医療上の有用性についての該当性

国内で片頭痛の予防での使用が認められている薬剤は、ロメリジン塩酸塩*及びバルプロ酸ナトリウムであるが、日本頭痛学会の「慢性頭痛の診療ガイドライン（2006）」²⁾においては、片頭痛予防効果に対するエビデンスの評価及び推奨度はロメリジンよりもプロプラノロールの方が高く、欧米においてもプロプラノロール塩酸塩（以下、「本薬」）の使用が積極的に推奨されている。また、本薬はβ受容体遮断薬であり、バルプロ酸ナトリウムの神経興奮抑制及びロメリジン塩酸塩のカルシウム拮抗作用とは作用機序が異なる。以上より、検討会議は、医療上の有用性は「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。

*：ロメリジン塩酸塩の本邦における「効能・効果」は「片頭痛」となっているが、月2回以上の片頭痛発作により日常生活に支障をきたしている患者に対し、発作の予防目的で使用が可能である。なお、ロメリジン塩酸塩は、海外では未承認である。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

下線部：要望内容に関連する箇所

1) 米国 ³⁾	
効能・効果	<p>高血圧： 本薬は、単剤または他の高血圧治療薬（特にチアジド系利尿薬）との併用で高血圧の管理に使用される。本薬を高血圧緊急症には用いないこと。</p> <p>冠状動脈硬化症による狭心症： 本薬は、狭心症患者における狭心症発作の発現頻度の減少と運動耐容能の増加を目的として使用される。</p> <p>心房細動： 本薬は、心房細動を発現し、かつ心室応答の速い患者に対する心拍数のコントロールを目的として使用される。</p> <p>心筋梗塞： 本薬は、心筋梗塞の急性期をしのぎ臨床的に安定している患者の心血管イベントによる死亡率を低下させるために使用される。</p> <p><u>片頭痛：</u> <u>本薬は前兆のない片頭痛の予防に使用される。片頭痛発作発現後の治療に関しては、プロプラノロールの有効性は確立していないので使用しないこと。</u></p> <p>本態性振戦： 本薬は、家族性又は遺伝性本態性振戦の管理に使用される。家族性又は本態性振戦とは不随意で律動的な振動運動であり、通常上肢に限定される。安静時には発現しないが、四肢が固定された状態や重力に反</p>

	<p>した状態に置かれたとき、及び活発な運動時に発現する。本薬は振戦の程度を軽減するが、振戦の頻度は減少させない。本薬はパーキンソニズムに伴う振戦の治療には使用しないこと。</p> <p>肥大性大動脈弁下狭窄症： 本薬は、症候性の肥大性大動脈弁下狭窄症の患者に対して、ニューヨーク心臓協会（NYHA: New York Heart Association）心機能分類を改善する。</p> <p>褐色細胞腫： 本薬は、α-アドレナリン遮断薬との併用で、血圧のコントロールとカテコールアミン分泌性腫瘍による症状の緩和を目的として使用される。</p>
用法・用量	<p>一般的注意： プロプラノロールのバイオアベイラビリティにはばらつきがあるため、用量は個々の患者の反応に基づき適宜調整すること。</p> <p>高血圧： 単剤か利尿剤との併用であるかにかかわらず、通常、初回用量として本薬 40 mg を 1 日 2 回投与する。血圧が適切にコントロールされるまで、用量を漸増することができる。通常の維持用量は 1 日 120～240 mg である。症例によっては 1 日 640 mg が必要な場合もある。一定の用量に対する十分な降圧効果が得られるまでにかかる時間には幅があり、数日から数週間かかることもある。本薬は 1 日 2 回投与で効果が見られ、24 時間にわたり降圧効果を維持できるが、患者により（特に低用量を投与された患者）、12 時間毎の投与間隔の終盤に近づくにつれて緩やかな血圧上昇が見られることがある。この効果の減弱については、投与間隔の終盤に血圧の測定を行い、24 時間にわたり十分に血圧のコントロールが維持されているか否かを確認することによって、評価できる。血圧コントロールが不十分な場合は、増量するか、1 日 3 回投与によってより良いコントロールを得ることができる。</p> <p>狭心症： 本薬の 1 日投与量 80～320 mg を 1 日 2 回から 4 回に分けて経口投与することにより、運動耐容能の増加と心電図の虚血性変化の減少が認められている。投与を中止する際には、数週間かけて徐々に減量すること。</p> <p>心房細動： 推奨用量として、本薬 10～30 mg を 1 日 3 回または 4 回、食前と就寝前に投与する。</p> <p>心筋梗塞：</p>

	<p>BHAT (Beta-Blocker Heart Attack Trial) 試験では、初回用量は1日3回40 mgとしたが、1か月後から漸増を開始し、忍容性が認められる限り最高1日3回60~80 mgまで増量した。推奨される1日用量は180~240 mgであり、分割投与すること。BHAT 試験における用法は1日3回であり、Norwegian Multicenter Trialにおける用法は1日4回であったが、1日3回投与又は1日2回投与の用法に合理的な根拠がある。心血管死の予防を目的とした1日量240 mgを超える用量の有効性と安全性は確立していない。しかし、高血圧や狭心症等の合併症を有効に治療するためには高用量が必要な場合がある。</p> <p><u>片頭痛：</u></p> <p><u>初回用量として、本薬1日80 mgを分割投与する。通常、有効な用量範囲は1日160~240 mgであるが、最適な片頭痛の予防効果を得るために、用量を漸増することができる。最大用量に達してから4~6週間経っても十分な効果が得られないときには、本薬の投与を中止すること。本薬を中止する際には、数週間かけて徐々に減量することが推奨される。</u></p> <p>本態性振戦：</p> <p>初回用量として、本薬40 mgを1日2回投与する。通常、1日120 mgの用量で、本態性振戦の発現を最も効果的に抑える。場合によっては、1日240~320 mgの投与が必要な場合もある。</p> <p>肥大型大動脈弁下狭窄症：</p> <p>通常用量として、本薬20~40 mgを1日3回又は4回、食前及び就寝前に投与する。</p> <p>褐色細胞腫：</p> <p>通常用量として、手術の3日前からα-アドレナリン遮断薬との併用で、本薬1日60 mgを分割投与する。手術不可能な腫瘍の管理には、α-アドレナリン遮断薬との併用で、通常用量として、本薬1日30 mgを分割投与する。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	不明
備考	
2) 英国 ⁴⁾	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> a) 高血圧のコントロール b) 狭心症の管理 c) 急性期心筋梗塞回復後における再梗塞の長期管理 d) ほとんどの型の不整脈のコントロール

	<p>e) <u>片頭痛の予防</u></p> <p>f) 本態性振戦の管理</p> <p>g) 状況性及び全般性の不安症状、特に身体型症状の緩和</p> <p>h) 門脈圧亢進症及び食道静脈瘤患者における上部消化管出血の予防</p> <p>i) 甲状腺機能亢進症及び甲状腺クリーゼの付加的管理</p> <p>j) 閉塞性肥大型心筋症の管理</p> <p>k) (α遮断薬との併用で) 褐色細胞腫の周術期管理</p>
<p>用法・用量</p>	<p>成人</p> <p>高血圧： 開始用量として 80 mg を 1 日 2 回投与し、効果によって 1 週間間隔で増量することができる。通常用量の範囲は、1 日 160～320 mg である。利尿剤やその他の高血圧治療薬と併用することによって、より高い降圧効果を得ることができる。</p> <p>狭心症、<u>片頭痛</u>、本態性振戦： <u>開始用量として 40 mg を 1 日 2 回または 3 回投与し、効果によって 1 週間間隔で同じ量を増量することができる。通常、片頭痛及び本態性振戦に対する有効な用量範囲は 1 日 80～160 mg/日であり、狭心症に対する有効な用量範囲は 1 日 120～240 mg である。</u></p> <p>状況性及び全般性不安： 1 日 40 mg の用量で、急性状況性不安を短期的に緩和することができる。全般性不安には長期投与が必要であり、通常 40 mg を 1 日 2 回、症例によっては 40 mg を 1 日 3 回投与することで適切な効果が得られる。治療は効果に応じて継続すべきである。治療開始後 6～12 ヶ月後に患者の評価を行うこと。</p> <p>不整脈、不安性頻脈、閉塞性肥大型心筋症、甲状腺機能亢進症： 通常、10～40 mg を 1 日 3 回～4 回投与することで、必要な効果が得られる。</p> <p>心筋梗塞後： 心筋梗塞後 5～21 日目から投与を開始する。開始用量として、40 mg を 1 日 4 回、2～3 日間投与する。その後は、服薬コンプライアンスを向上させるために、同じ 1 日用量で 80 mg を 1 日 2 回投与にしてもよい。</p> <p>門脈圧亢進症： 安静時心拍数が約 25%減少するよう用量を調整する。開始用量は 40mg を 1 日 2 回とし、心拍数の変化に応じて 80 mg 1 日 2 回まで増量する。必要な場合、最大 1 日用量 160 mg まで漸増することができる。</p> <p>褐色細胞腫 (α遮断薬との併用のみ)：</p>

	<p>手術前投与の推奨用量は、1日 60 mg を 3 日間投与である。手術不可能な悪性の症例には 1 日 30 mg を投与する。</p> <p>高齢者 血中濃度と年齢の関係に関するエビデンスには相反するものがある。本薬を高齢者の治療に使用する際には注意が必要である。最低用量から投与開始することが推奨される。至適用量は臨床効果に応じて個々の患者ごとに決定すること。</p> <p>小児 不整脈、褐色細胞腫、甲状腺機能亢進症：用量は以下の指針を参考に、患者毎に決定すること。 0.25～0.5 mg/kg を必要に応じて 1 日 3～4 回、経口投与する。 片頭痛： 12 歳未満には、20 mg を 1 日 2 回～3 回経口投与する。12 歳以上には、成人と同じ用量を経口投与する。 ファロー四徴症： 本薬のこの疾患への効果は、主として右心室流出路狭窄による症状の緩和に限定される。本薬は、随伴して発現する不整脈や狭心症の治療にも有用である。用量は以下の指針を参考に、患者毎に決定すること。 最大 1 mg/kg までを必要に応じて 1 日 3 回～4 回、反復経口投与する。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	1977 年 7 月 8 日
備考	
3) 独国 ⁵⁾	
効能・効果	<p>Dociton® 10 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 過動性心症候群（いわゆる機能的な心疾患） - 甲状腺機能亢進（補充として、または特別な措置の効果を得られるまでの対症療法） <p>Dociton® 40 mg および Dociton® 80 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 動脈性高血圧 - 冠動脈疾患 - 頻脈性心臓動障害 - 再梗塞予防 - 原発性不安症候群の対症療法 - 本態性振戦

	- 片頭痛予防
用法・用量	<p>動脈性高血圧： 1日2～3回 Dociton[®] 40 mg を1錠で投与開始（本薬80～120 mg に相当）。十分な効果が得られなければ、1日2～3回 Dociton[®] 40 mg を2錠（本薬160～240 mg に相当）または1日2～3回 Dociton[®] 80 mg を1錠（本薬160～240 mg に相当）。必要に応じて1日2回 Dociton[®] 40 mg を4錠（本薬320 mg に相当）または1日2回 Dociton[®] 80 mg を2錠（320 mg に相当）に増量できる。</p> <p>冠動脈疾患、頻脈性心律動障害： 開始量は1日3回 Dociton[®] 40 mg を1錠（本薬120 mg に相当）。十分な効果が得られなければ、1日2～3回 Dociton[®] 40 mg を2錠（本薬160～240 mg に相当）または1日2～3回 Dociton[®] 80 mg を1錠（本薬160～240 mg に相当）に増量。最適な維持用量を個別に決定すること。</p> <p>再梗塞予防： 心筋梗塞後5日～21日に1日3回 Dociton[®] 40 mg を1錠（本薬120 mg に相当）2～3日間で投与を開始後、1日2回 Dociton[®] 40 mg を1～2錠（本薬80～160 mg に相当）で継続できる。</p> <p>過動性心症候群（いわゆる機能的心疾患）： 1日3回 Dociton[®] 10 mg を1～4錠（本薬30～120 mg に相当）または1日3回 Dociton[®] 40 mg を1錠（本薬120 mg に相当）。</p> <p>本態性振戦、片頭痛予防、原発性不安症候群の対症療法： <u>通常の開始量は1日2～3回 Dociton[®] 40 mg を1錠（本薬80～120 mg に相当）。</u></p> <p><u>用量および投与間隔はこの適応症の場合、個別に決定すること。</u></p> <p>甲状腺機能亢進（補足として、または特別な措置の効果が得られるまでの対症療法）： 1日3～4回 Dociton[®] 10 mg を1～4錠（本薬30～160 mg に相当）または1日3～4回 Dociton[®] 40 mg を1錠（本薬120～160 mg に相当）。</p>
承認年月（または独 国における開発の有 無）	1996年2月28日
備考	
4) 仏国 ⁶⁾	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> - 高血圧 - 労作性狭心症発作の予防 - 心筋梗塞後の長期治療 - 上室性（頻脈、心房細動、心房粗動、接合部頻脈）あるいは心室性

	<p>(心室性期外収縮、心室性頻脈) など一部の律動障害の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> - 甲状腺機能低下症補充治療に対する不耐性および甲状腺機能亢進症の心血管系症状 - 閉塞性心筋症の機能徴候 - <u>片頭痛および顔面痛の基本治療</u> - 振戦、特に本態性振戦 - 一過性情動状態における動悸、頻脈タイプの心気症状 - 肝硬変患者における食道静脈瘤破裂による消化管出血の予防（一次予防）および再発予防（二次予防）：食道静脈瘤の初回破裂の予防は、内視鏡検査で食道静脈瘤の存在あるいは中程度の瘤型が判明している門脈圧亢進症（ステージⅡあるいはⅢ）の患者に限る。
用法・用量	<p>高血圧、労作性狭心症発作の予防、閉塞性心筋症： 平均 1 日 4 錠（160 mg）、2 回分服 治療は場合により 1 日 2 錠から開始することもできる。 心筋梗塞後の長期治療： 初期治療：治療は心筋梗塞の急性発症後 5 日から 21 日の間に開始すること；1 日 40 mg 錠 1 錠、4 回服用、2～3 日間。 維持治療：1 日 4 錠、2 回分服（すなわち 160 mg/日） 律動障害および甲状腺機能亢進症：1 日 1～2 錠、数回に分服 <u>片頭痛、顔面痛、振戦：</u> <u>1 日 1～3 錠</u> 一過性情動状態における動悸、頻脈タイプの心気症状： ストレス状況の度毎に 60～90 分前に平均 40 mg 静脈瘤破裂による消化管出血の一次および二次予防： 一般に治療は 1 日 160 mg から開始する。その後、患者について用量を個別的に調整する。特に、心拍数の約 25%減が基本である。</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	1977 年 7 月 27 日
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

海外臨床試験については、実施時期が古く企業側で実施したことを特定できないため、公表論文として報告されている海外臨床試験も含め、「5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項に記載した。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

PubMedでの検索(2011年8月22日現在)

検索式

propranolol and migraine 502件

propranolol and migraine、Limits: Randomized Controlled Trial 55件

PL@netでの検索(2010年12月31日現在 [PL@net 廃止直前時点での検索])

検索式

propranolol and migraine 1,192件

propranolol and migraine and clinical and randomized 128件

医薬中央雑誌での検索(2011年8月19日現在)

検索式

(プロプラノロール or Propranolol) and (片頭痛) 58件

(プロプラノロール or Propranolol) and (片頭痛) and (=ランダム化比較試験) 0件

iyakuSearchでの検索(2011年8月22日現在)

検索式

(プロプラノロール+Propranolol)*(片頭痛) 78件

(プロプラノロール+Propranolol)*(片頭痛)*(ランダム化比較試験+RCT) 0件

海外文献のうち、プラセボを対照として片頭痛の予防に対する本薬の有効性及び安全性が検討された報告は、5報^{7) 8) 9) 10) 11)}であり、企業側が実施した試験を含めた12試験を以下に記載した。(なお、いずれの試験も実施時期が古く、企業側が実施した試験が特定できないことから、海外で実施された臨床試験については、公表論文として報告されていない臨床試験も含め、この項に記載した。)

1. Weberらによる報告⁷⁾ (*Neurology* 22: 366-9, 1972)

難治性片頭痛患者19例(年齢19~61歳)に本薬80mg/日又はプラセボを4分服にて6ヵ月投与し二重盲検クロスオーバー法により片頭痛予防効果を検討した。本薬及びプラセボの投与期間はそれぞれ3ヵ月間であった。有効性は、頭痛が全てあるいはほとんど全てが消失した場合は著効、頭痛の頻度及び程度が50%以上減少した場合は有効、頭痛の最小限の改善が認められた場合は微効として評価した。その結果、本薬投与時では著効6例及び有効9例であり、プラセボ投与時では著効及び有効各1例であった。安全性に関しては、1例に腹部仙痛及び下痢を認めた以外に副作用の報告はなかった。

2. Wideroeらによる報告⁸⁾ (*Br Med J* 2: 699-701, 1974)

前兆を伴う片頭痛患者又は前兆を伴わない片頭痛患者にプロプラノロール160mg/日を4

分服にて投与し、プロプラノロールのレスポンダーであった患者 30 例（年齢 18～55 歳）にプロプラノロール 160 mg/日又はプラセボを 4 分服にて 6 ヶ月間投与し二重盲検クロスオーバー法により片頭痛発作予防効果を検討した。本薬及びプラセボの投与期間はそれぞれ 3 ヶ月間であった。その結果、21 例でプロプラノロール投与により発作頻度の減少が認められた。安全性に関しては、スクリーニング期において軽度の不眠症が 5 例でみられた以外に副作用は報告されなかった。プロプラノロール投与時に心拍数のわずかな減少及び血圧値のわずかな低下がみられた。

3. Malvea らによる報告⁹⁾ (*Headache* 12: 163-7, 1973)

普通型片頭痛患者 29 例（年齢 25～57 歳）にプロプラノロール 80 mg/日（分服回数不明）又はプラセボを 12 週間投与し二重盲検クロスオーバー法により片頭痛予防効果を検討した。本薬及びプラセボの投与期間はそれぞれ 6 週間であった。被験者及び医師に 2 つの治験薬（プラセボ又はプロプラノロール）のうちいずれか相対的に有効であった方を「preference」として選択させた。その結果、16 例がプロプラノロールを、8 例がプラセボを選択し、5 例はいずれの治験薬も選択しなかった。軽度の悪心及び疲労が各 5 例でみられた以外に複数の患者で報告された副作用はなかった。臨床上問題となる臨床検査値異常の報告はなかった。

4. Borgesen らによる報告¹⁰⁾ (*Acta Neurol Scandinav* 50: 651-6, 1974)

難治性片頭痛患者 30 例（年齢 18～59 歳）にプロプラノロール 120 mg/日又はプラセボを 3 分服にて 24 週間投与し二重盲検クロスオーバー法により片頭痛予防効果を検討した。プロプラノロール及びプラセボの投与期間はそれぞれ 12 週間であった。被験者に 2 つの治験薬（プラセボ又はプロプラノロール）のうちいずれかを「preference」として選択させたところ、17 例がプロプラノロールを、6 例がプラセボを選択し、プロプラノロールを選択した被験者数はプラセボに比べ、有意に多かった。なお、7 例はいずれの治験薬も選択しなかった。副作用による投与中止例がプラセボ投与時に 2 例報告された以外に忍容できない副作用の発現はなかった。プロプラノロール投与時に脈拍数のわずかな減少を認めたが、血圧値はプロプラノロールとプラセボで差はなかった。

5. Stensrud らによる報告¹¹⁾ (*Acta Neurol Scandinav* 53: 229-32, 1976)

古典型片頭痛患者又は普通型片頭痛患者 20 例（年齢 15～60 歳）にプロプラノロールのラセミ体（本薬）160 mg/日、d-プロプラノロール 160 mg/日又はプラセボを 4 分服にて 12 週間投与し二重盲検クロスオーバー法により片頭痛予防効果を検討した。プロプラノロール、d-プロプラノロール及びプラセボの投与期間はそれぞれ 4 週間で、各投与期間の間には 1 週間のウォッシュアウト期間を設けた。その結果、本薬及び d-プロプラノロールはプラセボに比べて有意に発作頻度を減少させた。発作頻度について、本薬と d-プロプラノロールの間に統計学的有意差はみられなかった。副作用による本薬投与中止例が 1 例（呼吸困難及び動悸）にみられた以外に副作用の報告はなかった。本薬投与時に徐脈及び血圧値のわずかな低下がみられた。脈拍数の平均値（範囲）は、本薬で 63 回/分（60～88 回/分）、d-プロプラノロールで 75 回/分（60～88 回/分）、プラセボでは 77 回/

分（56～100回/分）であった。

6. Blomberg による報告¹²⁾ (*Proc. Bergen Migraine Symp 1, 1975*) abstract only published
難治性片頭痛患者 7 例（年齢不明）にプロプラノロール 120 mg/日又は 240 mg/日を 3 分服にて最長 1 年間投与し片頭痛予防効果を検討した。その結果、5 例で完全に発作が消失し、残り 2 例も発作頻度が減少した。副作用は報告されなかった。
7. Johannsson らによる報告¹³⁾ (*Proc. Bergen Migraine Symp 1, 1975*) abstract only published
古典型片頭痛患者又は普通型片頭痛患者 40 例（年齢 17～51 歳 [完了例 32 例のデータ]）に本薬 240 mg/日又はプラセボを 3 分服にて 24 週間投与し二重盲検クロスオーバー法により片頭痛予防効果を検討した。本薬及びプラセボの投与期間はそれぞれ 12 週間で、各投与期間の間には 10 週間のウォッシュアウト期間を設けた。その結果、プラセボ投与時と比べ本薬投与時で有意な発作頻度の減少が認められた。重篤な副作用は報告されなかった。副作用による投与中止例が本薬投与時とプラセボ投与時で各 2 例みられた（疲労各 1 例、めまい各 1 例）。本薬又はプラセボのいずれかで 2 例以上報告された副作用は、不眠症（5 例、1 例：本薬、プラセボの順、以下同様）、体重増加（5 例、0 例）、疲労（4 例、3 例）、浮動性めまい（3 例、2 例）、錯感覚（2 例、1 例）及び悪心（2 例、1 例）であった。
8. Paulson による報告¹⁴⁾ (unpublished)
古典型片頭痛患者又は普通型片頭痛患者 120 例（年齢 21～61 歳）に本薬 80～160 mg/日（分服回数不明）又はプラセボを最大 20 週間投与し二重盲検クロスオーバー法により片頭痛予防効果を検討した。投与開始 2～4 週は割り付けられた治験薬を並行群間比較にて投与し、その後は本薬及びプラセボをクロスオーバー法にて 8 週間ずつ投与した。その結果、プラセボ投与時と比べ本薬投与時で有意な発作頻度の減少が認められた。副作用は 32/120 例（27%）にみられ、本薬投与時に 19 例、プラセボ投与時に 14 例報告された。本薬投与時に 2 例の重篤な副作用（抑うつ、前胸痛・喀血・血便）が報告された。また、副作用による投与中止例が本薬で 7 例（発疹 1 例、眠気・悪心 1 例、易刺激性・疲労 1 例、下痢・胃痙攣・不眠症・悪心 1 例、眠気・疲労・回転性めまい 1 例、胃痙攣 1 例、前胸痛・喀血・血便 1 例）、プラセボで 2 例報告された（副作用名不明）。
9. Julien らによる報告¹⁵⁾ (*La Nouvelle Presse Medicale 10: 653, 1976*)
難治性片頭痛患者 15 例（年齢 28～51 歳）にプロプラノロール 80～160 mg/日（開始用量 80 mg/日、効果不十分な場合には 120 又は 160 mg/日）を 3 又は 4 分服にて 6 ヶ月～2 年間投与し片頭痛予防効果を検討した。その結果、10 例で発作頻度が減少した。副作用は報告されなかった。
10. Wainscott による報告¹⁶⁾ (unpublished)
古典型片頭痛患者又は普通型片頭痛患者 32 例（年齢 17～65 歳）にプロプラノロール 80 mg/日を 2 分服にて 16 週間投与し片頭痛予防効果を検討した。中止・脱落例が多く結論を導くことが困難であったが、発作頻度の減少傾向がみられた。副作用によるプロプラノロール投与中止例が 5 例報告された（副作用名不明）。

11. Diamond による報告¹⁷⁾ (unpublished)

片頭痛患者 411 例 (年齢 16~80 歳) に本薬 40~200 mg/日 (主として 160 mg/日を 4 分服にて投与) を 2~39 ヶ月間投与し片頭痛予防効果をレトロスペクティブに検討した。有効性は、頭痛が消失した場合は著効、頭痛の程度及び頻度が減少した場合は有効、頭痛の程度あるいは頻度のいずれかのみが減少した場合は無効として評価した。本薬のレスポンスにおいて、著効が 357/411 例 (87%)、有効が 51/411 例 (12%)、無効が 3/411 例 (1%) であった。

12. Graham による報告¹⁸⁾ (unpublished)

古典型片頭痛患者又は普通型片頭痛患者 256 例 (年齢 3~77 歳) にプロプラノロール (主として 80~160 mg/日、分服回数不明) を投与 (投与期間不明) し片頭痛予防効果をレトロスペクティブに検討した。評価にあたっては、頭痛の程度及び/又は頻度が 70% 以上減少した場合は「very good」、頭痛の程度及び/又は頻度が 50% 以上減少した場合は「worthwhile」、他の薬剤を併用せずに 50% 以上の有用性 (usefulness) を認めた場合あるいは 3~4 ヶ月間の累積の発作期間が 2 週間以内へと限定された場合を「temporarily worthwhile」、効果不十分もしくは副作用の発現によりプロプラノロール投与を中止した場合は「Not worthwhile」とし、「temporarily worthwhile」以上を「有効」として評価した。その結果、「有効」と判定された症例は 148/256 例 (58%) であった。プロプラノロール 60 mg/日以下を投与された患者を対象とした集計では、23/55 例 (42%) で有効であった。安全性に関しては、死亡や生命を脅かす等の重篤な副作用はなく、プロプラノロールの忍容性は良好であった。最もよくみられた副作用 (発現率 2% 以上) は、疲労 40/256 例 (15.6%)、悪心 11/256 例 (4.3%) であった。

本邦では片頭痛の予防に対する本薬の有効性及び安全性が検討された報告として、以下の 4 つの非盲検試験の成績 (抄録 1 報を含む) が公表されている。

1. 小野垣による報告¹⁹⁾ (薬理と治療 8; 489-95, 1980)

片頭痛患者 7 例 (普通型片頭痛 5 例、古典的片頭痛 2 例、年齢 33~48 歳の女性) を対象に、本薬 20 mg/日投与 (10 mg 朝夕、2~7 ヶ月間投与) による片頭痛発作予防効果を非盲検下で検討した。その結果、個々の被験者の平均発作回数は、投与前は 1.0~6.5 回/月であったが、本薬投与後には 0~0.33 回/月となり、発作頻度が全例で著明に減少し、3 例では完全に消失、4 例で治療期間中 1 回ないし 2 回の発作があったのみであった。治療後の発作の強度も 7 例中 6 例で中等度以下に軽減したが、片頭痛とは異なる頭部全体に及ぶ頭重感が 4 例で残存した。特に片頭痛の既往歴が長く (20 数年間) 種々の薬剤を使用してきた 2 例で頭重感が顕著であったが、いずれも市販の鎮痛剤の服用により短時間で消失するものであった。安全性に関しては、2 例に本薬との因果関係が不明の下痢がみられた以外に特別な副作用は認められなかった。

2. 小沢による報告²⁰⁾ (薬理と治療 13; 2489-93, 1985)

片頭痛患者 30 例 (普通型片頭痛 21 例、古典的片頭痛 7 例、群発性頭痛 2 例、混合型 1

例、年齢 14～69 歳の男女)において、本薬 30 mg/日又は 20 mg/日投与 (3 分服にて 2 ヶ月～9 年間投与) による片頭痛発作予防効果を非盲検下で検討した。その結果、著効 4 例、有効 15 例、無効 11 例で、著効及び有効を合わせた有効率は 63.3%であった。有効率について、男女別に比較すると、男性 33.3% (3/9 例)、女性 76.2% (16/21 例) であり、病型別にみると、古典的片頭痛 28.6% (2/7 例)、普通型片頭痛 76.2% (16/21 例) であった。安全性に関しては、1 例 (14 歳女性、唯一の小児例、20 mg/日投与) で低血圧によると思われる失神様発作 (本薬の投与中止に至る副作用) が認められた以外に副作用は認められなかった。

3. 寺本による報告²¹⁾ (現代医療 21; 1001-5, 1989)

片頭痛患者 23 例 (普通型片頭痛 6 例、古典的片頭痛 15 例、群発性頭痛 2 例、年齢 22～74 歳の男女) に、本薬 20 mg/日を 2 分服又は 30 mg/日を 3 分服にて 1 ヶ月以上投与し、片頭痛発作予防効果を非盲検下で検討した。判定基準として、頭痛の頻度及び程度について完全消失、高度改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の 6 段階に分類し、特に頭痛の頻度については 1 ヶ月あたりに換算して 1/3 未満の減少を高度改善、1/3 以上 2/3 未満の減少を中等度改善、2/3 以上 1 未満の減少を軽度改善として評価した。その結果、頭痛の頻度において完全消失 1 例、高度改善 4 例、中等度改善 3 例、軽度改善 6 例、不変 7 例、悪化 2 例で、軽度改善以上の割合は 60.9% (14/23 例) であった。また、頭痛の程度は完全消失 1 例、高度改善 5 例、中等度改善 1 例、軽度改善 1 例、不変 15 例で、軽度改善以上の割合は 34.8% (8/23 例) であった。頭痛頻度について病型別に軽度改善以上の症例の割合を比較すると、普通型片頭痛 50.0% (3/6 例)、古典的片頭痛 66.7% (10/15 例)、群発性頭痛 50.0% (1/2 例) であった。また、用量別にみると、20 mg/日投与例 60.0% (6/10 例)、30 mg/日投与例 61.5% (8/13 例) であった。安全性に関しては、2 例に本薬の投与中止に至る副作用 (下痢 1 例、浮遊感及び嘔吐 1 例) が認められた。その他、浮遊感 1 例及び不眠 1 例が認められた。

4. 米沢らによる報告²²⁾ (臨床神経学 23; 1173, 1983) 抄録のみ

片頭痛患者 51 例 (年齢 15 歳以上) 及び片頭痛患児 39 例 (年齢 15 歳未満) において、片頭痛の予防効果を非盲検下で検討した (初回用量: 7 歳未満 10 mg、7～15 歳 10～30 mg、15 歳以上 30 mg、平均投与期間 3 2/3 ヶ月)。片頭痛の程度や頻度が明らかに減少したものを有効、片頭痛が 2 週以内に消失したものを著効とした。その結果、有効は 46 例 (51.1%)、著効は 23 例 (25.6%) であった。安全性に関しては言及されていない。

(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 (2011 年 8 月 22 日現在)

検索式

propranolol and migraine、Limits: Meta-Analysis 6 件

propranolol and migraine、Limits: Review 116 件

PL@net での検索 (2010 年 12 月 31 日現在 [PL@net 廃止直前時点での検索])

検索式

propranolol and migraine、Limits: dt=Review 555 件

propranolol and migraine、Limits: dt=Meta-analysis 3 件

医薬中央雑誌での検索 (2011 年 8 月 19 日現在)

検索式

(プロプラノロール or Propranolol) and (片頭痛) and (PT=総説) 0 件

(プロプラノロール or Propranolol) and (片頭痛) and (RD=メタアナリシス) 1 件

iyakuSearch での検索 (2011 年 8 月 22 日現在)

検索式

(プロプラノロール+Propranolol)*(片頭痛)*総説 55 件

(プロプラノロール+Propranolol)*(片頭痛)*(メタアナリシス+Meta-analysis) 0 件

【公表文献】

Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告のうち、主要なものとして以下の 2 報がある。

1. Holroyd らのメタ解析²³⁾ (*Headache* 31: 333-40, 1991)

53 試験 (2,403 例、年齢 24~44 歳) を対象としたメタ解析の結果、片頭痛発作予防を目的とした本薬の典型的な投与量は 160 mg/日で (範囲: 80~300 mg/日)、二重盲検試験での本薬の有効率は平均 43.7%であり、プラセボの 14.3%より有意に高かった。本薬の忍容性は良好であった。副作用による投与中止例はプラセボに比し本薬で多かったが、医学的に重要な副作用 (例. 重度の起立性低血圧) の報告は稀で、17% (9/53 試験) の試験で、本薬投与例の 1.9%で報告されたのみであった。

2. Cochrane レビュー²⁴⁾ (*Cochrane Database Syst Rev* 2,CD003225: 1-118, 2004)

対象とした 58 試験 (5,072 例、年齢 15~80 歳) のうち、26 試験でプラセボとの比較、47 試験で他の薬剤との比較が行われている (本薬の用量範囲: 60~320 mg/日)。レビューの結果、多くの試験に方法論的な欠点があるものの、本薬はプラセボと比較して有意な片頭痛の予防効果があると結論されている (本薬とプラセボのレスポンス比 1.94 [95%信頼区間 1.61~2.35])。有害事象発現例はプラセボに比し本薬で多く (相対リスク 1.43 [95%信頼区間 1.12~1.81])、有害事象による投与中止例もプラセボに比し本薬で多かった (相対リスク 2.11 [95%信頼区間 1.09~4.08])。短期間の治療ではプラセボに比して効果がある明らかなエビデンスがあるものの、長期間の治療のエビデンスは不足している。また、本薬とカルシウム拮抗薬、他の β ブロッカー及び様々な他の薬剤との比較では、ほとんどの比較試験が例数不足のため確固たる結論は導けないが、本薬の有効性及び安全性は他の片頭痛予防薬と同程度であるようだ。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

海外では、以下に示す代表的な教科書へ標準的治療として記載されている。

1. Wolff's Headache and other head pain. 8th edition ²⁵⁾ (2007 年)
 プロプラノロール (40~400 mg/日) 等 β ブロッカー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。
2. The Headache. 3rd edition ²⁶⁾ (2006 年)
 プロプラノロール等 β ブロッカーは、無作為化比較試験によりプラセボと比較して有意に発作頻度を減少させることが示されており、片頭痛の予防に有効であると記載されている。
3. Merritt's Neurology. 12th edition ²⁷⁾ (2010 年)
 片頭痛発作を予防するために連日投与する。予防投与される主要な薬剤はプロプラノロール等であり、プロプラノロールの 1 日用量は 40~320 mg である。主な副作用として、疲労、不眠症、頭部ふらふら感及びインポテンスが記載されている。

本邦においては、以下に示す教科書及び治療指針等への記載がある。

1. 臨床神経内科学 改訂 5 版 ²⁸⁾ (2006 年)
 片頭痛の予防的治療に、「カルシウム拮抗薬、 β 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 ²⁹⁾ (2006 年)
 片頭痛の予防薬として β ブロッカーの記載があり、「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「プロプラノロール 20~160 mg、経口、1 日 2 回」と記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

海外では、以下に示す 2 つの学会ガイドラインに掲載されている。

1. 米国神経学会 (AAN) の頭痛コンソーシアムのガイドライン ³⁰⁾ (2000 年)
 プロプラノロールの片頭痛予防効果のエビデンスの質は A、科学的評価は++、治療効果は統計学的に有意で、臨床的にもある程度の意味がある。臨床的效果の印象は+++著効、大部分の患者で臨床的に有意な改善と評価され、120~240 mg/日用量での使用が推奨されている。
2. 欧州神経学会 (EFNS) のガイドライン ³¹⁾ (2009 年)
 プロプラノロール (40~240 mg/日) は片頭痛予防薬の第 1 選択薬 (レベル A) として推奨されている。

本邦においても、以下に示す 2 つの学会ガイドラインに掲載されている。

1. 日本頭痛学会の慢性頭痛の診療ガイドライン ²⁾ (2006)
 「 β ブロッカー (プロプラノロール) は片頭痛発作予防効果があり、30 mg/日程度から開始して、30~60 mg/日の用量が QOL を阻害する片頭痛発作がある患者の第一選択薬の 1

つとして勧められる。本邦におけるプロプラノロールの用量に関するエビデンスは乏しいが、本邦での使用経験に基づき海外のエビデンスよりは低用量の 20 mg～60 mg/日を推奨する。」と記載されており、推奨グレードは A（行うよう強く勧められる）にランクされている。

2. 日本神経学会 慢性頭痛治療ガイドライン³²⁾ (2002)

プロプラノロールは片頭痛の予防薬として、エビデンスの質は A（複数のランダム化試験で一定の結果を示す）、科学的評価は++（治療効果は統計学的に有意で、臨床的にもある程度の意味がある）、臨床的効果の印象は+++（著効：大部分の患者で臨床的に有意な改善）、副作用はまれ～時々と評価され、また、過去実施された臨床試験では 120～240 mg/日より片頭痛発作頻度は有意に減少した旨記載されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦においては開発されていない。

(2) 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について

1) 本邦での臨床試験成績

本邦では「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項で記載した 4 つの公表文献に記載された非盲検試験^{19) 20) 21) 22)}の成績が公表されており、20 mg/日あるいは 30 mg/日の用量で本薬の有用性が示されている。また、下記のとおり、学会報告ではカンデサルタン シレキセチルの有効性評価のため、有効性が確立している薬剤として、本薬 30 mg/日が対照薬として使用されている²²⁾。

学会報告

JMED Plus、JSTPlus、JST7580 での検索（2011 年 8 月 30 日現在）

(プロプラノロール or Propranolol or アブロカノール or Avlocanol or プロパノロール or Propanolol or プロペラノール or Properanol) and (片頭痛 or 偏頭痛) 192 件

学会報告 9 件

上記学会報告 9 件のうち、日本人の片頭痛患者を対象とし、用法・用量と有効性に関する記載があるものは 1 報であった（表 1）。

表 1 国内の片頭痛患者に対する本薬の学会報告

報告者文献	性別年齢	症例数	用法・用量	有効性	安全性
小池ら ³³⁾	—	8	1 日 30 mg 分 3	片頭痛日数が有意に減少 観察期 9.0±5.9 日/4 週 投与期 6.4±4.6 日/4 週	—

表中の「—」は、公表文献中に記載がなかったことを示す

2) 本邦での臨床使用経験

症例報告

JMED Plus、JSTPlus、JST7580 での検索結果 (2011 年 8 月 30 日現在)

(プロプラノロール or Propranolol or アブロカノール or Avlocanol or プロパノロール or Propanolol or プロペラノール or Properanol) and (片頭痛 or 偏頭痛) 192 件

症例報告 14 件

JAPICDOC での検索結果 (2011 年 8 月 30 日現在)

プロプラノロール or インデラル and 片頭痛 72 件

症例報告 11 件

上記症例報告 25 件のうち、日本人の片頭痛患者を対象とし、本薬の用法・用量に関する記載があるものは 2 報であったさらに、上記検索では抽出されなかったが、日本人の片頭痛患者を対象に本薬の用法・用量について記載された 1 報を加えて表 2 にまとめた。

表 2 国内の片頭痛患者に対する本薬の症例報告

報告者 文献	性別 年齢 (歳)	症例数	用法・用量	有効性	安全性
石原 ³⁴⁾	男性 20	1	1 日 20-30 mg 分服回数不明	片頭痛発作消失	—
佐藤ら ³⁵⁾	男性 23	1	1 日 30 mg 分服回数不明	—	—
樋口 ³⁶⁾	女 75	1	1 日 60 mg 分服回数不明	予防効果を認める	低血圧 (投与中止)

表中の「—」は、公表文献中に記載がなかったことを示す。

*:検索式で抽出されなかった文献であることを示す。

企業において収集されたインデラルの安全性情報 (国内症例)

使用目的が片頭痛の予防であるものは下記 3 症例であった (表 3)。

表 3 国内のインデラルの安全性情報のうち使用目的が片頭痛予防であるもの

番号	性別	年齢	1 日投与量	記載事象名	重篤性	因果関係
1	男	不明	不明	耳鳴り	重篤でない	あり
2	女	50 歳位	30 mg	尿臭	重篤でない	あり
3	女	42 歳	20 mg	倦怠感	重篤でない	あり

3) 使用実態に関する用法・用量調査

プロプラノロール塩酸塩 (インデラル) の片頭痛発作予防を目的とした適応外使用実態に関する調査: 用法・用量調査³⁷⁾

本調査は、日本人片頭痛患者を対象に本薬の片頭痛発作予防における用法・用量の実態を調査することを目的とし、2011 年 6 月から同年 9 月まで日本頭痛学会が中心となり実施され

た。データ収集が可能であった小児を含む全ての調査対象患者を評価に含め、成人患者については100例以上を評価に含めることを目標とした。本調査へ参加可能と回答のあった26施設を対象に本調査を実施し、9施設から合計111例の調査票を回収した。回収率は35% (9/26施設)であった。111例の内訳は、15歳以上の成人109例、15歳未満の小児1例、年齢未記載1例であった。本薬の投与期間（初回投与開始日と医師報告日の両方に記載があり日数計算が可能な100例について算出）は、81% (81/100例)の患者が3ヵ月以上であった（表4）。

表4 本薬の投与期間

投与期間（計算値）	例数
3ヵ月以内（1～91日）	19例
6ヵ月以内（92～184日）	35例
1年以内（185～365日）	23例
1～2年	17例
2～3年	1例
3～4年	2例
5年以上*	3例

*：本薬の最長投与期間は調査時点で6年を経過していた。

全患者111例のうち投与量が不明・未記載の2例を除く109例中105例（96%）で、本薬の投与開始時の1日用量は20又は30mg/日であった（図1）。

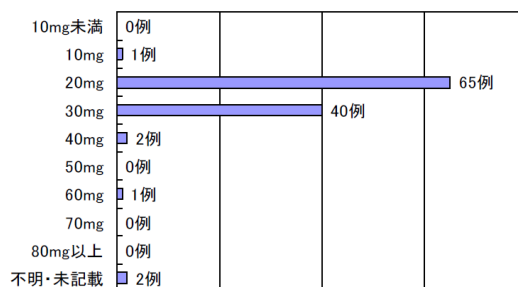


図1 投与開始時の1日用量 (mg/body)

調査時点あるいは直近に本薬が投与されていた患者101例のうち、投与量が不明・未記載例2例を除いた99例全例で、本薬の1日用量は20mg/日から60mg/日までの範囲内であった（図2）。

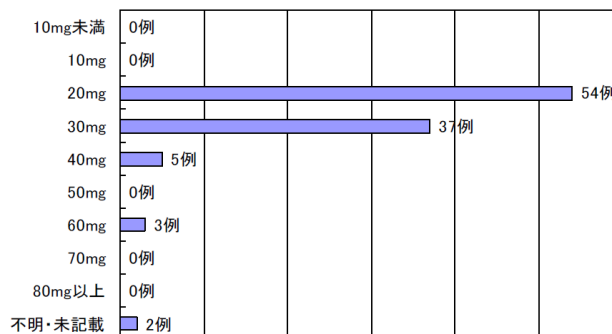


図2 現在あるいは直近の1日用量 (mg/body)

本薬の1日あたりの投与回数は、表5のとおりであり、ほぼ全ての症例において1日2回又は3回投与であった。

表5 1日あたりの投与回数

	投与開始時	現在あるいは直近
1日1回	1 (0.9%)	0 (0%)
1日2回	66 (59.5%)	57 (56.4%)
1日3回	42 (37.8%)	43 (42.6%)
1日4回	0 (0%)	0 (0%)
その他	0 (0%)	0 (0%)
不明・未記載	2 (1.8%)	1 (1.0%)

値は症例数 (%) を示す。

全体の111例のうち、初回用量からの用量の変更が「有」であった患者は15例(14%)であった。変更後の1日用量が不明・未記載の3例を除いた12例全例で、変更後の1日用量は60mg/日までの範囲内で投与されていた(図3 変更後の1日用量(mg/日))。本薬の用量の変更理由は、「効果不十分または悪化のため」が最も多く、15例中8例(53%)であった(図4 変更理由)。

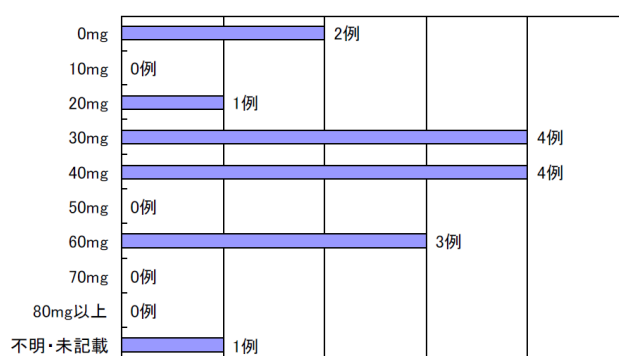
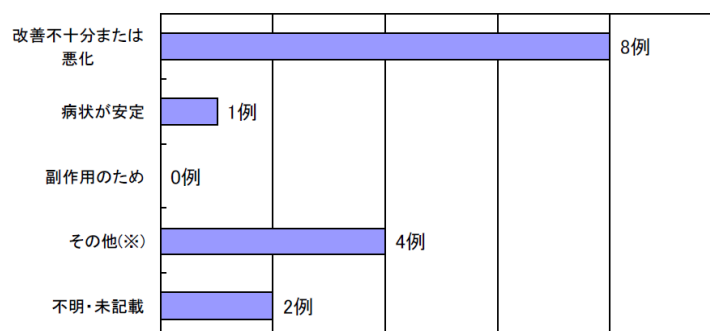


図3 変更後の1日用量 (mg/日)



その他の理由の内訳は、「血圧のコントロールのため」2例、「マクサルートを服用しなかったため」1例、「本人の希望」1例であった。

図4 変更理由

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外ではこれまでに本薬の片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験が多数実施されており、本薬投与により片頭痛の発作頻度の有意な減少が示されている。プロプラノロールは、海外の神経内科学及び頭痛学の教科書^{25),26),27)}に片頭痛発作の予防における標準的治療として記載され、さらに「欧州神経学会のガイドライン(2009)」³¹⁾においても第一選択薬として評価されていることから、片頭痛発作の予防に関する外国人における本薬の有効性に関するエビデンスはすでに確立しているものと考ええる。

本邦においては、本薬の日本人片頭痛患者を対象としたプラセボ対照試験は存在しないものの、本邦の「慢性頭痛の診療ガイドライン(2006)」²⁾及び「慢性頭痛治療ガイドライン(2002)」³²⁾においてプロプラノロールの片頭痛発作の予防での使用が推奨されており、本邦における使用実態調査の結果、本薬が片頭痛患者に投与されている実態が明らかとなっている。また、本邦でも本薬の有効性が示唆された臨床研究の結果も公表されている。

以上を踏まえると、本薬の推奨用法・用量は外国人と日本人との間で異なるものの、検討会議は、日本人においても本薬の片頭痛における頭痛発作の予防に対する有効性は期待できるものと考ええる(「8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について、(2) 用法・用量について」の項参照)。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外ではこれまでに本薬の片頭痛患者を対象とした多数のプラセボ対照二重盲検試験が行われており、本薬の忍容性は良好であることが示されている。プロプラノロールは海外の神経内科学及び頭痛学の教科書^{25),26),27)}に片頭痛発作の予防における標準的治療として記載され、さらに「欧州神経学会のガイドライン(2009)」³¹⁾においても第一選択薬として評価されていることから、片頭痛発作の予防に関する外国人における本薬の安全性情報は蓄積されており、本薬の忍容性は240 mg/日までの用法・用量ですでに確立しているものと考ええる。

本邦においては、日本人片頭痛患者を対象としたプラセボ対照試験による本薬の安全性データは存在しないものの、高血圧症に対する効能・効果で本薬120 mg/日まで、また不整脈及び狭心症の効能で本薬90 mg/日までの安全性が確認されている。また、本邦の教科書及び治療指針等^{28),29)}にも片頭痛発作の予防における標準的治療としてβ-ブロッカー又はプロプラノロールが記載され、さらに本邦の「慢性頭痛の診療ガイドライン(2006)」²⁾及び「慢性頭痛治療ガイドライン(2002)」³²⁾においても重篤な副作用が発現するリスクが小さい薬剤としてプロプラノロールの使用が推奨されている。

外国人と日本人との間の本薬投与時の安全性の異同は明確ではないが、本邦の「慢性頭痛の診療ガイドライン(2006)」²⁾が推奨する20~60 mg/日の用量は、海外での承認用量より低用量であること、かつ本邦の他の効能・効果における承認用量より低い用量範囲であること

から、検討会議は、徐脈等の既知の副作用の発現には注意する必要があるものの、日本人における本薬投与時の安全性に大きな問題はないものとする。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は、米、英、独、仏において既に片頭痛の発作予防に対する適応を有しており、国内外のガイドラインにその有用性が記載されている。また、国内においても、片頭痛発作の予防に対して使用されている実態が明らかとなった。以上より検討会議は、本薬の片頭痛発作の予防に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

本薬は片頭痛による頭痛発作の予防を目的として投与されること、及び本薬による片頭痛の頭痛発作の緩解は確認されていないことから、「片頭痛発作の発症抑制」とすることが妥当と判断した。

また、本邦の「慢性頭痛の診療ガイドライン (2006)」²⁾において、「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」や「急性期治療薬が使用できない場合」等に片頭痛発作の予防療法が推奨されており、本薬は急性期治療では片頭痛症状がコントロールできない症例での「片頭痛発作の発症抑制」を目的とすることから、効能・効果に関連する使用上の注意において、片頭痛発作の急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与するよう注意喚起する必要があると考える。

さらに、米国添付文書の効能・効果に「The efficacy of propranolol in the treatment of a migraine attack that has started has not been established, and propranolol is not indicated for such use.」、用法・用量に「If a satisfactory response is not obtained within four to six weeks after reaching the maximum dose, Inderal therapy should be discontinued. It may be advisable to withdraw the drug gradually over a period of several weeks.」の注意喚起が記載されていること、先に承認されたバルプロ酸ナトリウム既承認薬での注意喚起内容も参考とし、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に、以下の内容を記載することが妥当と判断した。

- (1) 片頭痛患者においては、本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。
- (2) 片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。

(2) 用法・用量について

本邦の「慢性頭痛の診療ガイドライン (2006)」²⁾においては、片頭痛発作予防に対して、20～60 mg/日の投与が推奨されており、国内の公表論文^{19),20),21),22)}においては、片頭痛患者を対象とし、本薬を1回10 mg、1日2回又は3回の用法・用量で使用した臨床試験の結果が報告され、有効性が示唆されている。また、片頭痛患者に対する本薬の症例報告及び安全性情報報告においても、4例全例で「慢性頭痛の診療ガイドライン (2006)」²⁾が推奨する20～60 mg/日が投与されており、臨床現場においても、診療ガイドラインの用量が投与されている実態が確認された。

日本頭痛学会が中心となって行った本薬の片頭痛発作予防を目的とした適応外使用実態に関する用法・用量の調査では、開始用量は成人患者111例中105例(95%)で1日20又は30 mg/日であったこと、及び調査時点あるいは直前に本薬が投与されていた患者101例のうち、不明・未記載例2例を除いた99例全例で、本薬の1日用量は20 mg/日から60 mg/日までの範囲内であったこと、また、投与回数については1日2回又は3回に分割投与して使用されている実態が明らかとなった。本邦での本薬の安全性は、高血圧症の効能・効果で120 mg/日まで、また不整脈及び狭心症の効能・効果で90 mg/日まで確認されていること、国内の臨床試験で20～30 mg/日の用量では効果不十分な患者が存在していたこと、並びに高血圧症でない患者には低血圧の発現リスクが懸念されることを踏まえ、本薬の開始用量を20～30 mg/日とすること、及び効果不十分な場合の増量範囲は60 mg/日までとすることが妥当であり、用法・用量は以下のとおり設定することが適切と考える。

「通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日20 mg～30 mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60 mgまで漸増し、1日2回あるいは3回に分割経口投与する。」

なお、本邦で承認されている本薬の効能・効果（高血圧症、狭心症、不整脈）及び片頭痛の発作予防に対する国内外の承認用法・用量は表6のとおりであり、いずれの効能・効果についても、本邦の承認用量は日本人でのエビデンスに基づき、海外承認用量より低く設定されている。また、海外での片頭痛予防に対する最大用量は、他の効能での最大用量よりも概ね低く設定されている。表6に示すとおり、本邦における片頭痛の発作予防に対する本薬の用量は海外の承認用量よりも低い、他の効能・効果にも同様の承認用量の国内外差がある。

表6 インデラル錠の各国での承認用法・用量について

	日本	米国	英国	独国	仏国
高血圧症	開始時：30～60mg/日(分3) 効果不十分時：120mg/日まで漸増	開始時：80mg/日(分2) 通常：120～240mg/日 ※症例により640mg/日が必要な場合もある	開始時：160mg/日(分2) 通常：160～360mg/日	開始時：80～120mg/日(分2-3) 効果不十分時：160～240mg/日(分2-3) 最大320mg/日まで漸増(分2)	通常：160mg/日(分2) 80mg/日(分2)から開始しても可
狭心症	開始時：30mg/日(分3) 効果不十分時：60mg、90mgと漸増	通常：80～320mg/日(分2-4)	開始時：80～120mg/日(分2-3) 通常：120～240mg/日	開始時：120mg/日(分3) 効果不十分時：160～240mg/日(分2-3)	通常：160mg/日(分2) 80mg/日(分2)から開始しても可
不整脈	開始時：30mg/日(分3) 効果不十分時：60mg、90mgと漸増	通常：30～120mg/日(分3-4)	通常：30～160mg/日(分3-4)	開始時：120mg/日(分3) 効果不十分時：160～240mg/日(分2-3)	40～80mg/日(数回に分服)
片頭痛の発作予防		開始時：80mg/日(分割投与) 通常：160～240mg/日	開始時：80～120mg/日(分2-3) 通常：80～160mg/日	開始時：80～120mg/日(分2-3) 個別に決定	40～120mg/日

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

特になし

11. 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) 日本頭痛学会 編. 慢性頭痛の診療ガイドライン. 医学書院 2006;II-3-2:103, II-3-5:111

- 3) 米国添付文書 (INDERAL Tablet)
- 4) 英国添付文書 (Inderal Tablets 10mg)
- 5) 独国添付文書 (Dociton[®] 10mg/-40mg/-80mg Filmtabletten)
- 6) 仏国添付文書 (AVLOCARDYL 40mg)
- 7) Weber RB, Reinmuth OM. The treatment of migraine with propranolol. *Neurology* 1972;22:366-9
- 8) Wideroe TE, Vigander T. Propranolol in the treatment of migraine. *Br Med J* 1974;2:699-701
- 9) Malvea BP, Gwon N, Graham JR. Propranolol prophylaxis of migraine. *Headache* 1973;12:163-7
- 10) Borgesen SE, Nielsen JL, Moller CE. Prophylactic treatment of migraine with propranolol. *Acta Neurol Scandina* 1974;50:651-6
- 11) Stensrud P, Sjaastad O. Short-term clinical trial of propranolol in racemic form (inderal), d-propranolol and placebo in migraine. *Acta Neurol Scandina* 1976;53:229-32
- 12) Blomberg LH. Propranolol as an antidote in ergotamine addiction. *Proc. Bergen Migraine Symp* 1975;1, abstract only published
- 13) Johannsson V, Forssman B, Henriksson KG, Lindwall L, Lundin H. Prophylactic treatment of migraine with propranolol. *Proc. Bergen Migraine Symp* 1975;1, abstract only published
- 14) Paulson GW. Double-blind trial of propranolol in migraine prophylaxis. Unpublished
- 15) Julien J, Vallat JM, Lagueny A, Darriet M. Propranolol in the prophylactic treatment of migraine. *La Nouvelle Presse Medicale* 1976;10:653
- 16) Waincott G. An open study of propranolol in migraine prophylaxis. Unpublished
- 17) Diamond S. Inderal in long-term prophylaxis of migraine. Unpublished
- 18) Graham JR. Summary – use of propranolol for headache. Unpublished
- 19) 小野垣義男. プロプラノロール (Inderal[®]) 少量投与による片頭痛の予防. *薬理と治療* 1980;8:489-95
- 20) 小沢英輔. 片頭痛発作に対するプロプラノロールの予防効果. *薬理と治療* 1985;13:2489-93
- 21) 寺本純. 片頭痛に対する propranolol (インデラル[®]) の使用経験. *現代医療* 1989;21:1001-5
- 22) 米沢美保子、井川千鶴子、長谷川正子、野村芳子、瀬川昌也、加瀬正夫ら. 小児、成人片頭痛に対する propranolol 治験. *臨床神経学* 1983;23:1173
- 23) Holroyd,KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache* 1991;31:333-40
- 24) Linde K, Rosnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2,CD003225:1-118
- 25) Silberstein SD, Freitag FG, Bigal ME. Migraine treatment. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, ed. *Wolff's Headache and other head pain*. 8th ed. Oxford: Oxford University Press; 2007:177-292

- 26) Tfelt-Hansen P, Shanks RG. β -adrenoceptor blocking drugs in migraine prophylaxis. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headache*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:457-65
- 27) Green MW. Primary and secondary headache. In: Rowland LP and Pedley TA, ed. *Merritt's Neurology*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010:951-60
- 28) 廣瀬源二郎、田代邦雄、葛原茂樹 編. *臨床神経内科学 改訂 5 版*. 南山堂 2006, p302
- 29) 福島雅典 編. *メルクマニュアル 第 18 版 日本語版*. 日経 BP 社 2006, p1960-3
- 30) Silberstein SD, US Headache Consortium (2000). Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache. *Neurology* 2000;55: 754-62
- 31) Evers S, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968-81
- 32) 日本神経学会 編. *慢性頭痛治療ガイドライン 2002*. *臨床神経学* 2002;42:330-62
- 33) 小池愛、薄井健介、五野由佳理、飯ヶ谷美峰、厚田幸一郎. 片頭痛に対するカンデサルタン シレキセチルおよびプロプラノロール塩酸塩による予防療法の有用性に関する比較研究. 第 129 回日本薬学会年会要旨集 2009, p160
- 34) 石原修. *Migraine-Epilepsy Syndrome* の 1 例. *山梨中病年報* 2000;27:61-2
- 35) 佐藤滋、斎藤尚弘、田口謙、佐久間良、永田哲也、津田丈秀ら. 眼球運動障害, 視野欠損, cheiro-oral-pedal 症候群を示した片麻痺性片頭痛の一例. *診療と新薬* 1998;35:139-42
- 36) 樋口真秀. エイコサペンタエン酸(EPA)製剤による片頭痛発作予防—高齢の片頭痛患者 3 例における治療経験より— . *日本頭痛学会誌* 2008;35:51-5
- 37) プロプラノロール塩酸塩 (インデラル®) の片頭痛発作予防を目的とした適応外使用実態に関する調査 : 用法・用量調査. 2011.