

# 付録

プロプラノロールによる  
片頭痛治療ガイドライン  
(暫定版)

# はじめに

日本頭痛学会では、日本神経学会とともに厚生労働省に対してプロプラノロールの片頭痛への保険適用を要望してきたが、本件が2012年8月31日に開催された薬事・食品衛生審議会、医薬品第一部会において医学薬学上公知に該当するとの結論が得られた。これにより片頭痛に対するプロプラノロール(インデラル®)による治療が2012年8月31日より保険適用となった。

なお、今回の保険適用については、「公知申請への該当性に係る報告書」の内容について熟知し、個別の患者の状態に合わせた用法用量の調整等を行ったうえで適切かつ慎重にされるべきものであることが注意喚起されている。

さらに、以下の点について周知徹底が指示されている。

(1)当該医薬品の使用上の注意等を熟知し、治療内容や発生しうる副作用等に関する患者への事前説明と同意の取得に努めるべきであること。

(2)重篤な副作用を知った場合には、遅滞なく関係企業または厚生労働省に報告すべきものであること。当該適応外使用を行った場合、その症例の把握に努める。

そのような経緯から、「プロプラノロールによる片頭痛治療」が有効に、かつ安全に実施されることが重要と考え、早急にガイドライン(暫定版)を作成するように坂井理事長から診療向上委員会が検討するように指示された。

## ガイドライン委員会について

ガイドライン作成にあたり、委員会が2012年9月に発足した。委員会の構成は委員長：山根清美、副委員長：竹島多賀夫、荒木信夫、委員：五十嵐久佳、菊井祥二、島津智一、藤木直人、評価委員：坂井文彦である。

## ガイドラインの作成手順と内容

日本頭痛学会編集による「慢性頭痛の診療ガイドライン」に準拠し、エビデンスに基づいたガイドラインとして作成した。

ガイドラインは

CQ1. プロプラノロールは片頭痛の予防に有効か、

また、片頭痛の予防薬としてプロプラノロールは国際的なコンセンサスがあるか

CQ2. プロプラノロールはどのような片頭痛患者に投与するのか

- CQ 3. 片頭痛治療に用いるプロプラノロールの用量はどの程度か  
CQ 4. プロプラノロール投与時の注意点は何か(副作用, 相互作用)  
の4つのクリニカル・クエスチョン(CQ)項目からなる.

### おわりに

プロプラノロールによる片頭痛発作予防治療についての有効性, 安全性の検証が日本頭痛学会会員を中心に今後行われる必要がある. その検証作業を通じて新たなエビデンスが見いだされることを期待するものである.

執筆者を代表して, 平成 24 年 11 月 6 日

日本頭痛学会理事長 坂井文彦

プロプラノロールによる片頭痛治療ガイドライン(暫定版)委員長 山根清美

# プロプラノロールは片頭痛の予防に有効か また、片頭痛の予防薬としてプロプラノロール は国際的なコンセンサスがあるか

## 推奨

月に2回以上の頭痛発作がある片頭痛患者にプロプラノロールを経口投与すると、1カ月あたりの発作回数を減少させることが期待できる。欧米のガイドラインでもプロプラノロールは片頭痛予防薬の第1選択薬の1つとして推奨されている。

グレード A

## 背景・目的

プロプラノロールは $\beta$ 遮断薬で、主に高血圧、冠動脈疾患、頻拍性不整脈の治療薬として使用されるが、片頭痛予防薬としても使用され、プラセボと比較した多くの良質の臨床試験で有用性が示され、メタアナリシスも行われている。作用機序、薬理学的根拠はまだまだ明確でない点が多いが、末梢血管や自律神経への $\beta$ 遮断作用ばかりでなく、中枢における神経伝達に関与する可能性も示唆されている<sup>1)</sup>。欧米では、同じく $\beta$ 遮断薬のメトプロロール、抗てんかん薬のバルプロ酸、トピラマート、抗うつ薬のアミトリプチリンと並んで、片頭痛予防薬の第1選択薬の1つとして記載されている。

## 解説・エビデンス

プロプラノロールは46以上の試験が行われており、プラセボと比較した臨床試験において片頭痛予防薬としての有用性が示され、また、メタアナリシスも行われている。Holroydらの53試験(2,403人)を対象としたメタアナリシス<sup>2)</sup>では、プロプラノロールの典型的な投与量は160mg/日で、二重盲検試験でのプロプラノロール有効率は平均43.7%、プラセボの14.3%より有意に高かった( $p < 0.001$ )。頭痛ダイアリーを用いた評価ではプロプラノロールは片頭痛発作を44%減少させた。自覚的改善度や臨床的な有効性評価ではプロプラノロールにより65%が改善された。プラセボではいずれの評価法でも約14%の改善にとどまった。研究により投与量が異なっているが、投与量と片頭痛予防効果の用量-反応関係は明確ではなかった。プロプラノロールの忍容性は良好である。プロプラノロールのほか、メトプロロール<sup>3,4)</sup>、timolol<sup>5)</sup>、アテノロール<sup>6)</sup>、ナ

ドロール<sup>7)</sup>などにおいて片頭痛予防効果がみられる。理由は不明であるが、概して、内因性交感神経刺激作用(intrinsic sympathomimetic activity: ISA)を有する $\beta$ 遮断薬は片頭痛予防効果が乏しい。

プロプラノロールと他剤との比較においては、プロプラノロールはそれぞれ flunarizine<sup>8)</sup>、バルプロ酸<sup>9)</sup>、トピラマート<sup>10)</sup>、アミトリプチリン<sup>11)</sup>とほぼ同等の有効性が示されている。

海外では、European Federation of Neurological Science (EFNS)の片頭痛治療ガイドラインでプロプラノロール 40~240 mg/日が片頭痛予防薬としてレベル A で推奨されている<sup>12)</sup>。また、American Academy of Neurology の片頭痛ガイドラインでもプロプラノロールはグレード A で推奨されており<sup>13, 14)</sup>、プロプラノロールは片頭痛予防薬として国際的なコンセンサスが得られている。

## ●文献

- 1) Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA : Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol* 2006 ; 59(4) : 652-661.
- 2) Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE : Propranolol in the management of recurrent migraine : a meta-analytic review. *Headache* 1991 ; 31(5) : 333-340.
- 3) 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(4) : 231-238.
- 4) 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(1) : 15-23.
- 5) Stellar S, Ahrens SP, Meibohm AR, Reines SA : Migraine prevention with timolol. A double-blind crossover study. *JAMA* 1984 ; 252(18) : 2576-2580.
- 6) Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T, Javerfalk T, Hellman P, Akesson JA, Olerud B, Gustafsson CL, Raak A, Sandahl G, et al : Atenolol in migraine prophylaxis a double-blind cross-over multicentre study. *Headache* 1987 ; 27(7) : 372-374.
- 7) Ryan RE Sr : Comparative study of nadolol and propranolol in prophylactic treatment of migraine. *Am Heart J* 1984 ; 108(4 Pt 2) : 1156-1159.
- 8) Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, Ludin HP, Nappi G, De Beukelaar F : Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses : a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia* 2002 ; 22(3) : 209-221.
- 9) Kaniecki RG : A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol* 1997 ; 54(9) : 1141-1145.
- 10) Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, Láinez MJ, Sandrini G, Wang SJ, Neto W, Vijapurkar U, Doyle A, Jacobs D ; MIGR-003 Study Group : Topiramate in migraine prophylaxis — results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neuro* 2004 ; 251(8) : 943-950.
- 11) Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J : Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987 ; 44(5) : 486-489.
- 12) 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(9) : 968-981.
- 13) Silberstein SD : Practice parameter : evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000 ; 55(6) : 754-762.
- 14) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. 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(17) : 1337-1345.

## ●検索式

・検索 DB : PubMed(2012/8/31)

1. {migraine} OR {vascular headache} OR {hemicrania} 71380 件  
& propranolol 633 件  
& metoprolol 149 件  
& timolol 62 件  
& nadolol 41 件  
& atenolol 102 件
2. {migraine} OR {vascular headache} OR {hemicrania} & {propranolol}  
& flunarizine 72 件  
& valproate 61 件  
& topiramate 63 件  
& amitriptyline 84 件

・二次資料、ハンドサーチにより 3 文献追加(文献 12-14)

# プロプラノロールはどのような片頭痛患者に投与するのか

## 推奨

片頭痛発作が月2回以上あり、急性期治療のみでは日常生活に支障がある場合、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おそれのある特殊な片頭痛には、プロプラノロールによる予防療法を行うよう勧められる。また、併存症に高血圧や冠動脈疾患、頻拍性不整脈がある場合は予防薬の第1選択薬として勧められる。

グレードA

## 背景・目的

プロプラノロールは、高血圧、冠動脈疾患、頻拍性不整脈などの治療薬の1つであるが、片頭痛予防薬としても有用性が示されている。心不全や喘息などプロプラノロールが禁忌となる併存症がない限り使用でき、妊婦にも比較的安全に投与できる予防薬と考えられる。

## 解説・エビデンス

プロプラノロールは、片頭痛発作が月2回以上あり急性期治療のみでは日常生活に支障がある片頭痛に対して、プラセボと比較した臨床試験において片頭痛予防薬としての有用性が示されている<sup>1)</sup>。欧米では、 $\beta$ 遮断薬のメトプロロール、抗てんかん薬のバルプロ酸、トピラマート、抗うつ薬のアミトリプチリンと並んで、片頭痛予防薬の第1選択薬の1つとして記載されている<sup>2-9)</sup>。

米国頭痛コンソーシアムガイドライン<sup>3-5)</sup>では予防薬の選択において併存症に考慮するよう記載されている。いくつかの併存症は、片頭痛患者において存在し、治療の機会と限界の双方に関与しているため、併存症と片頭痛双方を治療でき、併存疾患に禁忌あるいは悪化させない薬剤を選択することが重要である。よって、プロプラノロールが治療薬として用いられる高血圧や冠動脈疾患、頻拍性不整脈併存例には片頭痛予防薬のなかでもプロプラノロールが第1選択薬として勧められる。一方、心不全や喘息など $\beta$ 遮断薬が禁忌となる併存疾患がある場合は使用できない。また、プロプラノロールはリザトリプタンの血中濃度を上昇させるため併用は禁忌である。

そのほか、副作用として抑うつ状態が起こる可能性があるため注意を要する。

これまでのガイドラインにおいて、妊婦に予防療法を行わなければならない場合にはプロプラノロールをはじめとする $\beta$ 遮断薬が比較的安全として記載されている<sup>2-12)</sup>。

バルプロ酸とプロプラノロールが小児に同等の有用性があったという研究報告<sup>13)</sup>もあるが、エビデンスが不十分であり、小児科領域ではプロプラノロールは海外のガイドラインで推奨されていない。

## ●文献

- 1) Holroyd KA, Penzley DB, Cordingley GE : Propranolol in the management of recurrent migraine : a meta-analytic review. *Headache* 1991 ; 31 (5) : 333-340.
- 2) Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E : Evidence-based guideline update : NSAIDs and other complementary treatments 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 (17) : 1346-1353.
- 3) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E : 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 (17) : 1337-1345.
- 4) Silberstein SD : Practice parameter : evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000 ; 55 (6) : 754-762.
- 5) Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM : Evidence-based guidelines for migraine headache : pharmacological management for prevention of migraine. Available at : <http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/g10090.pdf>(accessed 13 December 2011)
- 6) Guidelines and recommendations for the treatment of migraine. Italian Society for the Study of Headache (SISC) . *Funct Neurol* 1993 ; 8 (6) : 441-446.
- 7) Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C : Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 (10) : 840-849.
- 8) Géraud G, Lantéri-Minet M, Lucas C, Valade D. French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clin Ther* 2004 ; 26 (8) : 1305-1318.
- 9) 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 (9) : 968-981.
- 10) Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, Gawel MJ, Nelson RF, Purdy RA, et al : Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. Canadian Headache Society. *CMAJ* 1997 ; 156 (9) : 1273-1287.
- 11) Guidelines for the management of headache. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. *Cephalalgia* 1998 ; 18 (1) : 9-22.
- 12) Treatment guidelines for preventive treatment of migraine. Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society. *Acta Neurol Taiwan* 2008 ; 17 (2) : 132-148.
- 13) Bidabadi E, Mashouf M : A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2010 ; 12 (4) : 269-275.

## ●検索式

・検索 DB : PubMed(2012/9/10)  
 migraine & propranolol 521 件  
 & guideline 14 件  
 & benefit 25 件  
 & prophylaxis 258 件  
 & preventive 44 件

# 片頭痛治療に用いるプロプラノロールの用量はどの程度か

## 推奨

成人にはプロプラノロール 20～30 mg/日より投与をはじめ、効果が不十分な場合には 60 mg/日まで漸増し、1日2回あるいは3回に分割経口投与する。

グレード A

## 背景・目的

わが国では、2012年8月31日より片頭痛に対して公知申請によりインデラル<sup>®</sup>が保険適用となり、今後使用頻度が増すものと考えられる。片頭痛予防療法に対するプロプラノロールの承認用量は、米国では80～240 mg/日、英国では80～160 mg/日であるのに対し、わが国の高血圧などの循環器系疾患に対する承認用量は30～60 mg/日と低用量である。わが国における片頭痛予防療法に対するプロプラノロールの安全かつ有効な用量を提案する必要がある。

## 解説・エビデンス

プロプラノロールは主に高血圧、冠動脈疾患、頻拍性不整脈治療薬として使用されるが<sup>1</sup>、片頭痛予防薬としても古くから使用されてきた。Holroydらの53試験(2,403人)を対象としたメタアナリシス<sup>1)</sup>では、プロプラノロールの典型的な投与量は160 mg/日で、二重盲検試験でのプロプラノロール有効率は平均43.7%、プラセボの14.3%より有意に高かった( $p < 0.001$ )。頭痛ダイアリーを用いた評価ではプロプラノロールは片頭痛発作を44%減少させた。自覚的改善度や臨床的な有効性評価ではプロプラノロールにより65%が改善された。プラセボではいずれの評価法でも約14%の改善にとどまった。研究により投与量が異なっているが、投与量と片頭痛予防効果の用量-反応関係は明確ではなかった。

海外では、European Federation of Neurological Science (EFNS)の片頭痛治療ガイドラインでプロプラノロール40～240 mg/日が片頭痛予防薬としてレベルAで推奨されている<sup>2)</sup>。米国頭痛コンソーシアムのガイドライン<sup>3-5)</sup>では、120～240 mg/日の用量での使用が推奨されている。わが国では高血圧などの循環器系疾患に対して、プロプラノロール30～60 mg/日の低用量で承認されていた経緯から、片頭痛予防療法に対して海外より低用量で使用され、オープン試験であるが、

有効かつ安全である報告がなされている<sup>6-8)</sup>。2006年に刊行された慢性頭痛の診療ガイドラインではエビデンスは乏しいが、わが国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20～60 mg/日の投与が推奨され、この推奨に沿ってわが国での使用経験が蓄積された<sup>9,10)</sup>。菊井らは16例の予防療法が必要なわが国の片頭痛患者に対して、プロプラノロール投与量20～40 mg/日(平均29.4±4.4 mg/日)で、投与1か月後より片頭痛日数が有意に減少し、片頭痛日数は2か月目で投与前の36.8%に減少し、6か月後にも効果が持続し、低用量プロプラノロールが片頭痛予防療法に有効であることを報告している<sup>10)</sup>。

## ●文献

- Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE: Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache* 1991; 31(5): 333-340.
- 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(9): 968-981.
- Silberstein SD: Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55(6): 754-762.
- Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM: Evidence-based guidelines for migraine headache: pharmacological management for prevention of migraine. Available at: <http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0090.pdf> (accessed 13 December 2011)
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E: 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(17): 1337-1345.
- 小野垣義男: プロプラノロール (Inderal<sup>®</sup>) 少量投与による片頭痛の予防. *薬理と治療* 1980; 8(9): 3497-3503.
- 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(4): 2489-2493.
- 寺本 純: 偏頭痛に対する propranolol (インデラル<sup>®</sup>) の使用経験. *現代医療* 1989; 21(3): 1001-1005.
- 飯ヶ谷美峰, 薄井健介, 小池 愛, 五野由佳理, 井上 岳, 厚田幸一郎: 片頭痛予防におけるプロプラノロールとカンデサルタンの比較研究. *日本頭痛学会誌* 2011; 38(2): 201.
- 菊井祥二, 神吉理枝, 山下 晋, 西川和花, 竹島多賀夫: 低用量プロプラノロールによる片頭痛予防療法の有用性. *日本頭痛学会誌* 2011; 38(2): 203.

## ●検索式・参考にした二次資料

- ・検索 DB: PubMed(2012/8/31)  
{migraine} OR {vascular headache} OR {hemiparesis} 71380 件  
& propranolol 633 件
- ・検索 DB: 医中誌(12/8/31)  
(片頭痛) & (プロプラノロール) 67 件
- ・二次資料, ハンドサーチにより 4 文献追加(文献 3-5, 6)

# プロプラノロール投与時の注意点は何か (副作用, 相互作用)

## 推奨

プロプラノロールは高血圧症, 狭心症, 不整脈の治療薬としてわが国では1966年から使用されており, 副作用については十分な集積データが存在する。また片頭痛予防薬としてもメタアナリシスを含んだ十分なデータがあり, 忍容性は良好とされている。相互作用についても同様であるが, 片頭痛予防薬として使用する場合には, リザトリプタンとの併用が禁忌であることに特に注意が必要である。

グレードA

## 背景・目的

片頭痛予防薬としての公知申請承認により, 片頭痛患者に対する処方が今後増加すると考えられる。片頭痛患者に対するプロプラノロールの投与に際して, 特に注意すべき副作用, 薬物相互作用について検討する。

## 解説・エビデンス

プロプラノロールはわが国では1966年に本態性高血圧症, 狭心症, 頻拍性不整脈の治療薬として販売が開始され, 副作用・薬物相互作用については, すでに十分なデータが集積されている<sup>1)</sup>。また片頭痛予防薬としても海外では数十に及ぶ臨床試験が実施されており<sup>2)</sup>, メタアナリシスも行われている<sup>3)</sup>。Holroydらの2,403名の患者を対象としたメタアナリシスでは, プロプラノロールの忍容性は良好とされており, 重篤な副作用は報告されていない。片頭痛予防薬としてプロプラノロールが使用される場合, 対象患者の年齢層は一般的に高血圧症や心疾患に使用される場合よりも低いと考えられ, また使用される用量も高血圧症や心疾患患者への用量を超えることはないと思われる(公知申請承認用量は1日量60mgまで)。したがって片頭痛患者に対する投与においては, わが国におけるこれまでの適用疾患で蓄積された副作用データに注意することで十分と考えられる。

プロプラノロールの添付文書には「重大な副作用」として, 心不全, 徐脈, 起立性低血圧, 気管支痙攣などが記載されており, 気管支喘息, 代謝性アシドーシス, 高度の徐脈, 房室・洞房ブロッ

ク、うっ血性心不全、低血圧症、重度の末梢循環障害、異型狭心症などの患者はプロプラノロール投与の禁忌とされている。したがってこれらの併存症を持つ患者に片頭痛予防薬を処方する場合は、プロプラノロール以外の薬剤を選択すべきである。

片頭痛予防薬でしばしば問題となる体重増加については、プロプラノロールにおいても出現することはあるが<sup>3</sup>、アミトリプチリンやバルプロ酸と比べるときわめて低率であることが確認されている<sup>4</sup>。添付文書には体重増加は副作用として記載されていない。

プロプラノロールと薬物相互作用を有する多くの薬剤が報告されており、このうちチオリダジンとリザトリプタンの2剤が併用禁忌とされている。リザトリプタンは片頭痛の急性期治療薬であり、併用されることがないように十分な注意が必要である<sup>1,5</sup>。プロプラノロールを反復内服中の健康成人が安息香酸リザトリプタンを単回服用した場合、非併用時と比較してリザトリプタンのAUCは1.67倍、C<sub>max</sub>は1.75倍となり<sup>6</sup>、リザトリプタンの効果が増強される可能性があるとされている。この相互作用のメカニズムは解明されていないが<sup>3</sup>、プロプラノロールがMAO-Aによるリザトリプタンの代謝を阻害する結果と推測されている。同様の現象はゾルミトリプタンにおいても確認されている<sup>7</sup>が<sup>3</sup>、リザトリプタンと比較してAUC、C<sub>max</sub>の変化が軽度であり、心血管系への影響にプロプラノロール内服の有無は関係しないため、ゾルミトリプタンはプロプラノロールの併用禁忌ではなく、用量の減量も不要とされている。スマトリプタンに関しては、同様の相互作用は認められていない<sup>8</sup>。

他に多くの薬剤がプロプラノロールとの併用注意とされており<sup>1</sup>、この多くは循環器系疾患に使用されて相互に作用を増強する薬剤である。片頭痛予防薬として使用される可能性があるベラパミルなどのカルシウム拮抗薬、片頭痛急性期に使用される可能性があるエルゴタミンなどの麦角アルカロイド、インドメタシンなどの非ステロイド性抗炎症薬も併用注意薬に含まれていることにも注意を払う必要がある。

## ●文献

- 1) インデラル錠 10 mg、インデラル錠 20 mg 添付文書。2012年5月改訂(第11版)。
- 2) Limmroth V, Michel MC : The prevention of migraine : a critical review with special emphasis on  $\beta$ -adrenoceptor blockers. Br J Clin Pharmacol 2001 ; 52(3) : 237-243.
- 3) Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE : Propranolol in the management of recurrent migraine : a meta-analytic review. Headache 1991 ; 31(5) : 333-340.
- 4) Taylor FR : Weight change associated with the use of migraine-preventive medications. Clin Ther 2008 ; 30(6) : 1069-1080.
- 5) マクサルト錠 10 mg、マクサルト RPD 錠 10 mg 添付文書。2009年6月改訂(第7版)。
- 6) Goldberg MR, Sciberras D, Smet MD, Lowry R, Tomasko L, Lee Y, Olah TV, Zhao J, Vyas KP, Halpin R, Kari PH, James I : Influence of  $\beta$ -adrenoceptor antagonists on the pharmacokinetics of rizatriptan, a 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonist : differential effects of propranolol, nadolol and metoprolol. Br J Clin Pharmacol 2001 ; 52(1) : 69-76.
- 7) Peck RW, Seaber EJ, Dixon R, Gillotin CG, Weatherley BC, Layton G, Posner J : The interaction between propranolol and the novel antimigraine agent zolmitriptan (311C90). Br J Clin Pharmacol 1997 ; 44(6) : 595-599.
- 8) Scott AK, Walley T, Breckenridge AM, Lacey LF, Fowler PA : Lack of an interaction between propranolol and sumatriptan. Br J Clin Pharmacol 1991 ; 32(5) : 581-584.

## ●検索式

- ・検索DB : PubMed(2012/9/3)
- Migraine & propranolol & side effect 26件
- Migraine & propranolol & interaction 19件