

治療効果の判定としては、できる限り速やか(2時間以内)に頭痛が消失、あるいは日常生活に支障がない程度に軽減し、24時間は有効であること、そのうえで患者の満足度が高いことが必要とされ、さらに頭痛発作の頻度や程度を減少させる予防療法が望まれる。

### 3. 緊張型頭痛の治療(図4)

心理・社会的ストレス、うつ、不安、妄想や筋性ストレスを背景因子としていることがあり、可能な範囲で生活指導を行う。頭部筋群の異常を伴う頭痛と、頭部筋群の異常を伴わずに不安や心的要因を伴う頭痛がある。頭痛そのものに対して鎮痛薬やNSAIDsが有効であるが、効果は一時的であることが多く、エビデンスはないが筋弛緩薬や抗不安薬を経験上併用することが多い。エチゾラムやジアゼパムは、抗不安作用とともに筋弛緩作用を有しており、しばしば単独あるいは併用で用いられる。効果の不十分な患者やうつの強い患者には、アミトリプチリンなどの抗うつ薬を用いる。また、非薬物療法としてバイオフィードバック、鍼灸、指圧、頭痛体操による治療効果が報告されている。

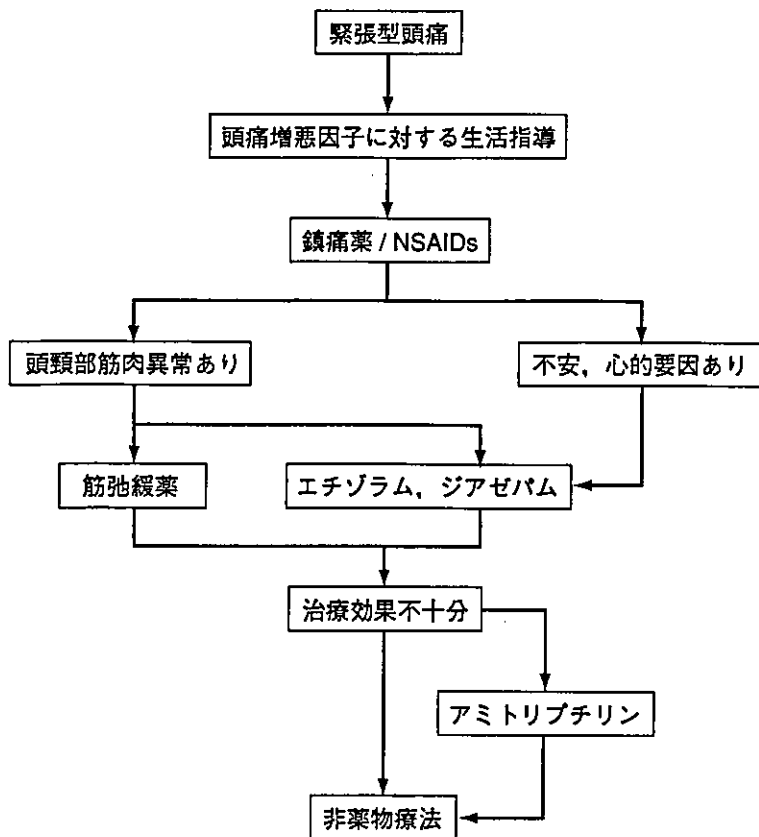


図4 緊張型頭痛の治療フローチャート

### 4. 患者フォローのポイント

頭痛日記などを用いて良好な医師-患者関係を築いていくことが重要である。患者自身が頭痛の病態を理解していくことにより、薬物療法だけでなく生活面での改善も併せて行っていく。

本来は、頭痛に対する治療薬である鎮痛薬やトリプタン系薬剤、エルゴタミン、カフェインを、長期乱用することにより頭痛(薬剤誘発性頭痛)をきたすことがある。トリプタン系薬剤の1カ月の使用量としては10回以内を目安とすべきで、これを超えて投与が必要な場合は専門医に紹介した方がよい。

また、通常の薬物療法でまったく効果がない、あるいは悪化していく場合には、器質的疾患の可能性を再度念頭に置き躊躇せずに入院精査を行うべきである。

### 文 献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society : Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. Cephalalgia 8 (Suppl 7) : 1-96, 1988
- 2) 日本神経学会 : 慢性頭痛治療ガイドライン 2002. 臨床神経 42 : 328-362, 2002
- 3) 竹島多賀夫, 福原葉子, 井尻珠美, 他 : EBM に基づいた治療の実際, 片頭痛. Medical Practice 20 : 1041-1047, 2003

# 頭痛患者におけるプロスタサイクリン合成酵素遺伝子多型の検討

鳥取大学医学部脳神経内科  
古和久典, 房安恵美, 荒木治子, 井尻珠美  
竹島多賀夫, 中島健二

## はじめに

われわれは、頭痛の病態解明を目的として、動脈硬化関連遺伝子多型との関連性を検討してきた。前兆を伴う片頭痛とメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子 (MTHFR C677T) 多型<sup>1)</sup>、アンギオテンシン変換酵素 (ACE insertion/deletion) 多型<sup>2)</sup>、前兆を伴わない片頭痛と nitric oxide 合成酵素遺伝子 (ecNOS4b/a) 多型<sup>3)</sup>において有意な関連性を認め報告してきた。今回、頭痛の病態機序に関与するとされているプロスタサイクリンの合成酵素において、その遺伝子多型を検討した。

## 対象と方法

国際頭痛学会の頭痛分類<sup>4)</sup>に従って診断した前兆を伴う片頭痛 (MWA) 患者 40 例 (平均年齢 33.8 歳)、前兆を伴わない片頭痛 (MOA) 患者 100 例 (平均年齢 36.6 歳)、緊張型頭痛 (TH) 患者 67 例 (平均年齢 47.1 歳) を対象とした。頭痛を有しない健常対照者 (CTL) 182 例 (平均年齢 59.5 歳) を合わせて検討した (表 1)。

表 1. 対象の内訳

		症例数 (男性/女性)	平均年齢±SD
片頭痛		140	
前兆を伴う片頭痛	(MWA)	40 (14/26)	33.8±10.1
前兆を伴わない片頭痛	(MOA)	100 (18/84)	36.6±14.2
緊張型頭痛	(TH)	67 (15/52)	47.1±18.8
健常対照者	(Control)	182 (58/124)	59.5±22.8

文書による同意を得た後、検体を採取し、白血球成分より分離精製したゲノム DNA を用いた。

Nakayama ら<sup>5)</sup>の方法に従い、prostaglandin I<sub>2</sub> synthase (PTGIS; OMIM\*601699) の exon 8 にある C1117A 多型を PCR-RFLP 法を用いて検討した。

遺伝子頻度について CTL 群を対照として  $\chi^2$  検定を用いて統計学的検討を行い、 $p < 0.05$  を有意とした。

## 結果

遺伝子頻度は、CTL 群では、CC 65.4%、CA 29.1%、AA 5.5% となり、各頭痛群とともに Hardy-Weinberg の法則に従っていた。

各頭痛群において、A allele 頻度 (図 1)、AA 遺伝子多型頻度 (図 2) とともに明らかな有意差は認められなかった。

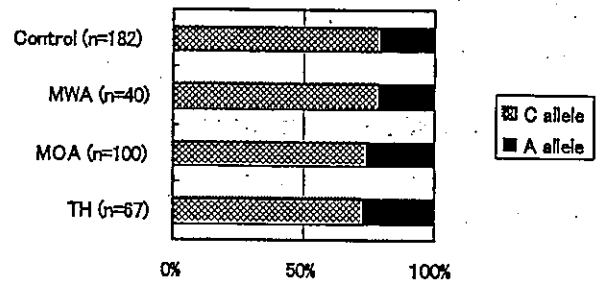


図 1. PTGIS C1117A 多型の allele 頻度

各頭痛群において、CTL 群に比して有意差を認めなかった。

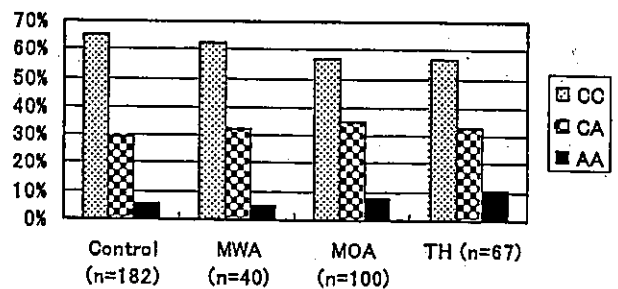


図 2. PTGIS C1117A 多型の遺伝子多型頻度

各頭痛群において、CTL 群に比して有意差を認めなかった。

## 考察

PTGIS 遺伝子の遺伝子座は 20q13.11-13 で、この変異・多型は PTGIS 活性に変化を与え、血管拡張作

用, 血小板凝集抑制との関連性が示唆されている<sup>6)</sup>。PTGISは痛みやNO産生との関連性も示唆されており, 片頭痛の病態機序や治療を検討していく上で有用ではないかと考え検討したが, C1117A多型に関しては有意な結果が得られなかった。

現在までに本邦から, 今回われわれが検討したPTGIS遺伝子C1117A多型と心筋梗塞との関連性<sup>8)</sup>, ATG start codonの6塩基上流VNTR多型と脳梗塞との関連性<sup>9)</sup>が報告され, また, T-192G多型と本態性高血圧との関連性はなかった<sup>10)</sup>との報告がなされている。

今後, 頭痛においてPTGIS遺伝子の他の遺伝子多型での検討が必要と考える。

## 結語

PTGIS遺伝子C1117A多型は, 日本人で心筋梗塞との関連性が報告されているが, 頭痛との関連性は認められなかった。

## 文献

- 1) Kowa H, Yasui K, Takeshima T, Urakami K, Sakai F, Nakashima K: The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am J Med Genet* 96: 762-764, 2000.
- 2) 古和久典, 安井建一, 楠見公義, 竹島多賀夫, 足立芳樹, 中島健二: 片頭痛患者におけるアンジオテンシン変換酵素遺伝子多型性の検討. *日本頭痛学会誌* 27(1): 10-12, 2000.
- 3) 古和久典, 石崎公郁子, 井尻珠美, 楠見公義, 足立芳樹, 竹島多賀夫, 中島健二: 片頭痛患者におけるecNOS遺伝子4b/a多型性の検討. *日本頭痛学会誌* 29(1): 32-33, 2002.
- 4) Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 8 (Suppl 7): 1-96, 1988
- 5) Nakayama T, Soma M, Saito S, Honye J, Yajima J, Rahmutula D, Kaneko Y, Sato M, Uwabo J, Aoi N, Kosuge K, Kunimoto M, Kanmatsuse K, Kokubun S: Association of a novel single nucleotide polymorphism of the prostacyclin synthase gene with myocardial infarction. *Am Heart J* 143: 797-801, 2002.
- 6) 中山智祥: プロスタサイクリンの将来展望 1. 遺伝子多型. *プロスタサイクリンの多様性と今後の展望*, 森下竜一編, メディカルレビュー社, 大阪, 2002, pp298-307.
- 7) Nakayama T, Soma M, Rehemudula D, Takahashi Y, Tobe H, Satoh M, Uwabo J, Kunimoto M, Kanmatsuse K: Association of 5' upstream promoter region of prostacyclin

synthase gene variant with cerebral infarction. *Am J Hypertens* 13: 1263-7, 2000.

- 8) Nakayama T, Soma M, Rahmutula D, Tobe H, Sato M, Uwabo J, Aoi N, Kosuge K, Kunimoto M, Kanmatsuse K, Kokubun S: Association study between a novel single nucleotide polymorphism of the promoter region of the prostacyclin synthase gene and essential hypertension. *Hypertens Res* 25: 65-8, 2002.

※この論文は小誌2003年11月号で掲載したものを、編集部依頼により若干の修正を加え再掲載しています。

5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体作動薬

[216]

## 安息香酸リザトリプタン

rizatriptan benzoate

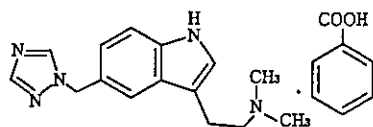
2003年7月承認 2003年9月発売

[治験番号] MK-462

マクスルト錠・RPD錠10mg (Maxalt)

杏林-エーザイ

## 【構造式】



## 【規格・剤形】

10mg錠、10mg口腔内崩壊錠

## 【効能・効果】

片頭痛

## 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(1) 本剤は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準により「前兆を伴わない片頭痛」あるいは「前兆を伴う片頭痛」と診断が確定された場合のみ使用すること。特に次のような患者は、くも膜下出血などの脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるため、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、頭痛の原因を確認してから投与すること

(i) 今までに片頭痛との診断が確定したことのない患者

(ii) 片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛および随伴症状のある患者

(2) 家族性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと

## 【用法・用量】

通常、成人にはリザトリプタンとして10mg/回を片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には追加投与できるが、前回の投与から2時間以上空けること。ただし、1日の総投与量を20mg以内とする

## 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) 本剤は片頭痛の頭痛発現時に限り使用し、予防的に投与しないこと

(2) 本剤投与により全く効果が認められない場合は、その発作に対して追加投与はしないこと。このような場合には、再検査の上、頭痛の原因を確認すること

## 【資料請求先】

エーザイ お客様ホットライン室 0120-419-497

## 解説

鳥取大学医学部脳神経内科

古和 久典

○こわ ひさのり

鳥取大学医学部脳神経内科 講師

竹島 多賀夫

○たけしま たかお

鳥取大学医学部脳神経内科 教授

中島 健二

○なかしま けんじ

片頭痛は、中等度から重度の頭痛が4～72時間持続し、悪心、嘔吐、光過敏、音過敏などの症状を伴うため、日常生活や社会生活に支障を来すことが多い疾患である。本邦で実施された疫学調査によれば、片頭痛の患者数は840万人にも上ると推測されている。

片頭痛の発症機序は不明であるが、セロトニンが深く関与することは以前から指摘されていた。最近では「三叉神経血管説」、三叉神経終末より硬膜動脈周囲にP物質(substance P)やカルシトニン遺伝子関連蛋白(CGRP)といった炎症性神経伝達物質が放出され、無菌性炎症が惹起されて波及し、痛み刺激が脳に伝播し頭痛を感じるとする説が有力視されている。

2003年9月に発売された安息香酸リザトリプタン

は、本邦で4番目に登場した経口のトリプタン系薬剤である。本剤をはじめとするセロトニン(5-HT)受容体作動薬は、現時点ではすべて、5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体を活性化し、一部は5-HT<sub>1A</sub>や5-HT<sub>1F</sub>を軽度活性化する。片頭痛に対する治療効果は、前者によるものと見なされている。最近の検討では、硬膜動脈には5-HT<sub>1B</sub>受容体が、硬膜動脈や脳軟膜動脈に分布している三叉神経終末には5-HT<sub>1D</sub>受容体が、脳幹の中樞神経には5-HT<sub>1B/1D/1F</sub>受容体が存在することが証明され、それぞれ片頭痛の病態と関連するものと考えられている。

片頭痛に対する薬理学的作用機序としては、トリプタンがセロトニン受容体を介して、三叉神経終末から硬膜動脈周囲に炎症性神経伝達物質が放出されるのを

阻止することにより、脳内血管の拡張防止あるいは収縮作用、末梢神経の刺激伝搬抑制、三叉神経節から二次ニューロンへの神経伝達抑制などに基づく痛覚刺激の伝搬抑制が考えられている。

### ■ 既存類似薬との比較 ■

片頭痛に対しては、セロトニン受容体への作用機序の観点より、従来からエルゴタミン系薬剤が使用されてきた。日本では発作予防薬としてメシル酸ジヒドロエルゴタミン、発作頓挫薬として酒石酸エルゴタミン/無水カフェイン配合薬が用いられている。安息香酸リザトリプタンに比してエルゴタミン系薬剤は、セロトニン受容体に対する選択性は高くなく、その結果カテコラミンやドパミン受容体へも働くため、嘔気・嘔吐などの副作用症状がより高頻度で出現することが分かってきた。

経口トリプタン系薬剤としては、先述したようにコハク酸スマトリプタン、ゾルミトリプタン、臭化水素酸エレクトリプタンが先行して使用可能となっている。本剤も含めていずれのトリプタン系薬剤も頭痛の程度が高度になってからでも治療効果が期待できる点、随伴症状の改善も期待できる点がこれまでの薬剤より優れている。親水性のコハク酸スマトリプタンと異なり、脂溶性の安息香酸リザトリプタンは血液脳関門を通過して脳の神経細胞興奮を抑制するとの可能性が示されている。安息香酸リザトリプタンは、対照の基本とされているコハク酸スマトリプタンと比較して薬物血中濃度最高到達時間が速く(1.0時間 vs 2.5時間)、バイオアベイラビリティが比較的高い(40% vs 14%)ことがその特徴として挙げられ、各臨床試験の結果もそれを反映したものとなっている<sup>2)</sup>。

### ■ 注意点 ■

通常、成人では1回10mgを片頭痛の発作発現時に経口服用する。効果が不十分な場合には追加投与することができるが、その際には前回投与から2時間以上空けて服用する。1日20mgまで使用できる。予防的な投与は効果がなく、前兆期や予兆期など頭痛が起こる前に投与しても効果は乏しいことが知られている。一方で、頭痛発作開始後なるべく早期に内服するほうが、中等度以上になってから内服するよりも効果が高いとの報告も増えてきている。

安息香酸リザトリプタンの登場により、2003年9月末現在、本邦では4種類5剤形のトリプタン系薬剤が承認され臨床現場で使用可能となった。日本よりも約10年使用経験の長い欧米で報告された53の臨床試験24,089症例のメタアナリシスによると、投与2時間後の頭痛軽快率、頭痛消失効果(24時間薬剤を必要としないか、再発しない)、治療効果の再現性、有害作用の出現率は、個々のトリプタン系薬剤ごとに違いが認められている。ひとつのトリプタン系薬剤が無効であっても、他の薬剤では著効することも経験されており、現時点では何種類かを試みて、患者が最も満足するトリプタン系薬剤を選択するのがよい<sup>3)</sup>。

トリプタン系薬剤は、従来の頭痛治療薬と異なり、片頭痛に対してかなり高率に有効性を認めるが、診断的な意味合いは持っていない。そのため、治療的診断を目的として用いてはならない。

また、頭痛の診断・治療を進める上で、愁訴や治療効果には個人差があるものの、日常の薬物療法で全く効果がない、あるいは悪化していく場合には、器質的疾患の可能性を念頭に置き、ためらわずに専門医に紹介し精密検査を進めていくことも忘れてはいけない。

### ■ 臨床医の評価 ■

本剤は、10mgの通常の錠剤と、同じく10mgで、水分がなくても唾液のみで数秒で溶解する口腔内崩壊(RPD)錠の2剤形がある。会議や授業中に頭痛が始まって、薬が飲めずにひどくなってしまうような患者にはRPD錠が有用である。

トリプタン系薬剤は有効な薬剤であるが、使用量が増加して乱用すると薬剤誘発性頭痛を惹起しかねない。そのため、1か月の使用量は10回以内(100mg)を目安とし、これを超えて投与が必要な症例は専門医に紹介したほうがよい。

### ■ 文献

- 1) 古和久典, 中島健二: 片頭痛. 循環器領域におけるセロトニン研究の新たな展開(監修: 横川光宏), メディカルレビュー社, 東京, p142-152, 2002.
- 2) 古和久典, 中島健二: Rizatriptan. 成人病と生活習慣病, 32: 767-772, 2002.
- 3) 竹島多賀夫, 他: 治療—EBMに基づいた治療の実践; 片頭痛. Medical Practice, 20: 1041-1047, 2003.

I 疾患別診療ガイド

頭痛

古和久典・竹島多賀夫・中島健二

■概念

- 頭痛は、大きく機能的頭痛と器質的疾患に伴う(症候性)頭痛の二つに分けられる。本稿では、機能的頭痛とりわけ片頭痛と緊張型頭痛に関して述べる。
- 本邦で行われた全国的な疫学調査による

と、片頭痛患者 840 万人、緊張型頭痛患者 2,240 万人が罹患していることが推定されているが、実際に医療機関を受診するのは一部である。

■診断基準

表 1 片頭痛の診断基準

<p>1.1 前兆のない片頭痛 (migraine without aura)</p> <p>A  次の B-D を満足する頭痛発作が 5 回以上ある</p> <p>B  頭痛の持続時間は 4-72 時間 (15 歳以下の小児の場合は 2-48 時間)</p> <p>C  以下のうち少なくとも 2 項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 片側性頭痛</li> <li>2 拍動性</li> <li>3 中等度～高度の痛み (日常生活が妨げられる)</li> <li>4 階段の昇降あるいは類似の日常動作により頭痛が増悪する</li> </ol> <p>D  発作中、少なくとも以下の 1 項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 悪心あるいは嘔吐</li> <li>2 光過敏および音過敏</li> </ol> <p>E  以下のうち少なくとも 1 項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 臨床的に器質的疾患による頭痛を否定しうる</li> <li>2 臨床的に器質的疾患が疑われても検査により否定できる</li> <li>3 器質的疾患が存在しても、経過より片頭痛発作との関係が否定できる</li> </ol>	<p>1.2 前兆のある片頭痛 (migraine with aura)</p> <p>A  次の B を満足する発作が 2 回以上ある</p> <p>B  以下の 4 項目のうち 3 項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 大脳皮質あるいは脳幹の局所神経症状と考えられる一過性の前兆がある</li> <li>2 一つの前兆は 4 分以上にわたり進展し、2 種類以上の前兆が連続して生じてもよい</li> <li>3 前兆は 60 分以上持続することはない、2 種類以上の前兆が組み合わさるときはその分持続時間が延長する</li> <li>4 頭痛は前兆後 60 分以内に生ずる (頭痛は前兆の前または同時でもよい)</li> </ol> <p>C  以下のうち少なくとも 1 項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 臨床的に器質的疾患による頭痛を否定しうる</li> <li>2 臨床的に器質的疾患が疑われても検査により否定できる</li> <li>3 器質的疾患が存在しても、経過より片頭痛発作との関係が否定できる</li> </ol>
--	--

(文献 1)より引用)

表 2 緊張型頭痛の診断基準

<p>2.1 反復発作性緊張型頭痛</p> <p>A. 次の B~D を満足する頭痛発作が少なくとも 10 回以上あり、頭痛頻度が年に 180 日未満(月に 15 日未満)</p> <p>B. 頭痛の持続時間は 30 分~7 日</p> <p>C. 以下のうち少なくとも 2 項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 押さえつけられるような/締めつけられるような非拍動性頭痛</li> <li>2. 軽度~中等度の頭痛(日常生活が低下することはあるが寝込むことはない)</li> <li>3. 両側性</li> <li>4. 階段の昇降あるいは類似の日常動作により頭痛が増悪しない</li> </ol> <p>D. 以下の 2 項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 悪心、嘔吐を伴わない(食欲不振はありうる)</li> <li>2. 光過敏および音過敏は伴わないがあってもいずれか一方</li> </ol> <p>E. 以下のうち少なくとも 1 項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 臨床的に器質的疾患による頭痛を否定しうる</li> <li>2. 臨床的に器質的疾患が疑われても検査により否定できる</li> <li>3. 器質的疾患が存在しても、経過より緊張型頭痛との関係が否定できる</li> </ol>
<p>2.2 慢性緊張型頭痛</p> <p>A. 次の B、C を満足する頭痛が月に 15 日以上(年に 180 日以上)あり、この状態が 6 ヶ月以上続いている</p> <p>B. 以下のうち少なくとも 2 項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 押さえつけられるような/締めつけられるような非拍動性頭痛</li> <li>2. 軽度~中等度の頭痛(日常生活が低下することはあるが寝込むことはない)</li> <li>3. 両側性</li> <li>4. 階段の昇降あるいは類似の日常動作により頭痛が増悪しない</li> </ol> <p>C. 以下の 2 項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 嘔吐を伴わない</li> <li>2. 悪心、光過敏、音過敏は伴わないがあっても 1 項目のみ</li> </ol> <p>D. 以下のうち少なくとも 1 項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 臨床的に器質的疾患による頭痛を否定しうる</li> <li>2. 臨床的に器質的疾患が疑われても検査により否定できる</li> <li>3. 器質的疾患が存在しても、経過より緊張型頭痛との関係が否定できる</li> </ol>

(文献 1)より引用)

- 頭痛の診断には、国際頭痛学会による頭痛の診断分類(1988<sup>4)</sup>；なお 2004 年 1 月改訂版が公表された)を用いる。
- 片頭痛の診断基準を表 1 に示す。日常的な動作により増悪し日常生活に支障をきたすほどの痛み(中等度以上の頭痛)を呈し、悪心・嘔吐か光過敏・音過敏を伴う片側性、拍動性頭痛を繰り返している際に、片頭痛を考える。

- 片頭痛には、前兆のある片頭痛と前兆のない片頭痛があり、後者が多い。
- 片頭痛の中には両側性や非拍動性の頭痛で、頸肩部の筋緊張を伴うこともある。頭痛のため寝込むような重度か日常生活に支障をきたすような中等度以上の頭痛、階段昇降や日常動作で増悪する頭痛、嘔吐を伴う頭痛は、片頭痛と判断できる。
- 緊張型頭痛の診断基準を表 2 に示す。頭部

筋群の異常を伴う頭痛と、頭部筋群の異常を伴わずに不安や心的要因を伴う頭痛

がある。

■ 診察・診断検査法

1. 疑いから確診まで

- 機能性頭痛の診断には、まず器質的疾患による頭痛の除外が必要不可欠である。
- 患者の多くは頭痛発作間歇期に受診するため、診断を進める際には、狭心症や一過性脳虚血発作などと同様に、的確な問診が重要である。
- 頭痛の部位、性状、程度、頻度、随伴症状、誘発因子、軽快・増悪因子、頭部外傷の既往、受診までの薬物治療効果などを確認する。
- 一般身体所見、神経学的所見などにおいて、典型的な前兆を除き明らかな異常所見がないことを確認する。
- 表3に示すような頭痛は、器質的疾患を強く疑い、積極的に検査を進める。
- 頭部外傷、慢性副鼻腔炎、顎関節症、緑内障などの既往症や先行する感染症状の有無を確認することは器質的疾患による頭痛の鑑別診断を進めるうえで有用である。

2. 初診時にすべき検査

- 原則として機能性頭痛においては、通常の検査で異常所見を認めない。
- 直接検眼鏡による眼底検査を行い、網膜前出血、硝子体下出血といった眼底出血やうっ血乳頭のないことを確認する。
- 器質的疾患の可能性が疑われた場合や除外できない場合には、頭部画像検査(CT、

表3 注意を要する頭痛

1. 50歳以降に発症する頭痛
2. 突発発症の頭痛
3. 次第に増強する頭痛
4. 癒またはHIV患者に新規発生する頭痛
5. 全身性疾患に伴う頭痛(発熱、頂部硬直、皮疹の合併)
6. 局所神経症候の合併(典型的な前兆を除く)
7. つつ血乳頭の合併

(文献2)より引用)

MR)を施行し、可及的速やかに鑑別診断、治療を進める。

- 髄膜刺激症状や精神症状などより髄膜炎・脳炎が疑われた場合には、脳波や頭蓋内圧亢進状態でないことを確認のうえ髄液検査を行う。
3. 病態、合併症を把握すべき検査
- 器質的疾患が除外されたいわゆる慢性の機能性頭痛においても、偶発的に器質的疾患を併発していることもあるため、状況が許せば頭部画像検査を検討しておいた方がよいと思われる。
  - 脳動静脈奇形や脳腫瘍のために前兆と同様の症状を伴った頭痛を呈することもあり、頭部画像診断を目的とした予定検査の場合、可能であればCTではなくMR検査を選択する。

■ 基本的治療法

- 頭痛の治療を進めるうえで、まず頭痛の誘発因子・増悪因子を減らすべく生活指導をする。薬物療法としては、頭痛発作中(急性期)

の痛みに対する頓挫薬と頭痛発作を招かないようにする頭痛予防薬に大別される。



■治療薬一覧

●頭痛の治療に関して日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 委員会による「慢性頭痛治療ガイドライン 2002」<sup>9)</sup>が公表されている。

- 片頭痛急性期の治療薬を表 4 に、片頭痛予防薬を表 5 に示す。
- 緊張型頭痛治療薬を表 6 に示す。

表 4 片頭痛急性期の治療薬

薬剤名	剤形	用法・用量	備考
<b>片頭痛特異的治療薬</b>			
トリプタン			
ズミトリプタン	ミグラーン錠	3 mg	皮下 再投与は不可。24 時間以内に起さ ずた再発作時は前回から 2 時間以 上あける。1 日 2 回まで。
	ミグラーン錠	50 mg	経口 頭痛発現時は 1 錠頓服。追加投与 は前回から 2 時間以上あける。最 大 1 日 2 回。
	ズミトリプタン点鼻液	20 mg	点鼻 追加投与は前回から 2 時間以上あ ける。最大 1 日 4 回。
エルミトリプタン	エミラ錠	25 mg	経口 追加投与は前回から 2 時間以上あ ける。最大 1 日 10 回。
	エミラ RM 錠	25 mg	経口 追加投与は前回から 2 時間以上あ ける。最大 1 日 10 回。
エクトトリプタン	エルパル錠	20 mg	経口 追加投与は前回から 2 時間以上あ ける。最大 1 日 4 回。
ラベトリプタン	ラベパル錠	10 mg	経口 追加投与は前回から 2 時間以上あ ける。最大 1 日 2 回。
	ラベパル 3RPD 錠	10 mg	経口 追加投与は前回から 2 時間以上あ ける。最大 1 日 2 回。
<b>酒石酸エリスリジン</b>			
(カフェインとの合剤)	カフェリン錠	75 mg	経口 初期は 1〜2 錠頓服。最大 1 日 6 錠 まで。
(カフェイン・イソプロピロ ピルソールとの合剤)	カリアミン錠	40 mg	経口 頭痛発作の前兆 1〜2 錠 頭痛発作の前兆 3〜4 錠
<b>片頭痛非特異的治療薬</b>			
<b>鎮痛薬と NSAIDs</b>			
アセトアミノフェン	カロナール錠	200 mg など	経口 頭痛発作時頓服
アスピリン	バファリン錠	330 mg など	経口
シロメトキサレン	ボルタレン錠	25 mg	経口
インドメタセン	ボルタレン錠	100 mg など	経口
ナロキシフェン	ナロキサン錠	100 mg など	経口

薬 剤 形	商 品 名	用 法	剤 形	特 長・留意事項・備考
制吐薬(抗ドパミン薬)				他剤との併用で有用
メトクロプラミド	プリンペラン <sup>®</sup> デ ルペラン <sup>®</sup> など	5mgなど	経口 など	
ドンペリドン	ドナセリン <sup>®</sup>	5mg、10mg	経口 など	
クロルプロマジン	コンドミン <sup>®</sup>	10mgなど	筋注	
プロクロルペラジン	シバミン <sup>®</sup>	5mgなど	筋注	
副腎皮質ステロイド				片頭痛発作重複時
デキサメタゾン	デカドロン <sup>®</sup>		静注	
ヒドロコルチゾン	サコソリン <sup>®</sup> など		静注	
その他				頭痛発作時頓用
硫酸マグネシウム	マグネソール <sup>®</sup>		静注	

\*片頭痛治療薬として保険適用承認済み。  
\*\*頭痛治療薬として保険適用承認済み。

(文献3)より引用改変)

表5 片頭痛予防薬

薬 剤 形	商 品 名	用 法	剤 形	特 長・留意事項・備考
抗セロトニン薬				
バルプロ酸	デバケン <sup>®</sup> パレリソ <sup>®</sup> など	200mgなど	経口	慢性連日性頭痛においても用いられる
カルバマゼピン	テクトール <sup>®</sup> カルボ シン <sup>®</sup> など	100mgなど	経口	
抗うつ薬				
アミトリプチリン	トリプタゾール <sup>®</sup>	10mg、25mg	経口	緊張型頭痛を合併した片頭痛に効果あり
カルトリプチリン	カルトリン <sup>®</sup>	10mg、25mg	経口	
イミプラミン	トプラゼール <sup>®</sup> イミ ミン <sup>®</sup>	10mg、25mg	経口	
クロミプラミン	アサプラニール <sup>®</sup>	10mg、25mg	経口	
フルボキサミン	フレボキサール <sup>®</sup> フル ボ <sup>®</sup>	25mg、50mg	経口	SSRI
パロキセチン	パキシル <sup>®</sup>	10mg、20mg	経口	SSRI 低血圧、徐脈に注意を要する
β遮断薬				
アセブロール	テゾミン <sup>®</sup>	25mg、50mg	経口	
メトプロロール	セロケン <sup>®</sup> メトプロ ロール <sup>®</sup>	20mg、40mg	経口	
ナドロール	ナドレック <sup>®</sup>	30mg、60mg	経口	
プロプラノロール	プロプテラル <sup>®</sup>	10mg、20mg	経口	
Ca拮抗薬				
ベニメジン	ミグジス <sup>®</sup> ベニメジ ン <sup>®</sup>	5mg、10mg	経口	1回5mgを1日2回(最大1日 20mgまで)
シルベマセム	ヘルベツサ <sup>®</sup>	30mg、60mg	経口	
ベラパミル	カソラン <sup>®</sup>	40mg	経口	

薬剤分類	商品名	用量	用法	注意・副作用の備考	
NSAIDs					
ナプロキセン	ナイキサン	100mg など	経口		
その他					
ジピロエリゴタミ	ジピタルゴットコヒ	1mg	経口	1回1錠を1日3回、起立性低血圧でも保険適用あり	
メフェナム酸	ボルネール		経口		
リボラビン	ビスラセト	合剤など	経口	ヒタミンB	
リンゴポリル	ロンゲス	セストロ	5mg、10mg、20mg	経口	AC阻害薬
カンテサルタン	プロバルサ	4mg、8mg、12mg	経口	ACE阻害薬	

\*片頭痛治療薬として保険適用承認済み。

(文献3)より引用改変)

表6 緊張型頭痛治療薬

薬剤分類	商品名	用量	用法	注意・副作用の備考	
鎮痛薬とNSAIDs				主に急性期	
アセトアミノフェン	カロナール	ビロリン	200mg など	経口	
アスピリン	バファリン	など	990mg など	経口	
メフェナム酸	ボルネール		250mg など	経口	
イブuproフェン	ボルネール錠	など	100mg など	経口	
ナプロキセン	ナイキサン		100mg など	経口	
カルシウム拮抗薬					主に慢性期
アミトリアジン	トリカミン		10mg、25mg	経口	片頭痛、緊張型頭痛の合併例にも効果あり
マブチリン	ルソニール	クロ	10mg、25mg など	経口	四環系抗うつ薬
ミヌザリン	デトラン		10mg、30mg	経口	四環系抗うつ薬
カルビド	トクマール	アビ	60mg、100mg	経口	
フルボキサミン	デプロメラル	ルホ	25mg、50mg	経口	SSRI
タントスロ	モナイール		6mg、10mg	経口	5-HT <sub>2</sub> 作動薬
筋弛緩薬					急性・慢性期ともに
チザニジン	チルネリン		1mg	経口	
エペソロン	ミオネール		50mg	経口	
抗不安薬					
アルプラゾラム	コスタン	ソラチ	0.4mg、0.8mg	経口	急性・慢性期ともに
エチゾラム	デパス		0.5mg、1mg	経口	急性・慢性期ともに
クロルプロプラシ	コソミン		10mg など	筋注	急性期投与
スロクロルヘラシ	カバミン		5mg	筋注	急性期投与

\*緊張型頭痛治療薬として保険適用承認済み。

(文献3)より引用加筆改変)

\*\*頭痛治療薬として保険適用承認済み。

## ■個別治療

### 1. 基本項目

#### a. 病態, 治療対象に応じた治療方針

- トリプタン系薬剤は片頭痛発現時に限り使用し, 予防的に投与しない。エルゴタミン製剤(カフェルゴット)と異なり前兆期に投与することは推奨されていない。
- トリプタン系薬剤は片頭痛の程度が高度になってからでも治療効果が期待できること, 随伴症状の改善も期待できる点が優れている。
- トリプタン系薬剤は片頭痛発作開始後なるべく早期に内服する方が, 中等度以上になってから内服するよりも効果が高いとの報告も増えてきている。
- 以前から片頭痛に対して用いられてきたエルゴタミン製剤は, トリプタン系薬剤と同様に虚血性心疾患, 狭心症, 末梢血管障害や高血圧を有する患者では禁忌となるため, 最近ではトリプタン系薬剤に無効症例や前兆時に内服を好む患者を除いて用いられることは少なくなった。
- 緊張型頭痛そのものに対して鎮痛薬やNSAIDsが有効であるが効果は一時的であることが多く, 筋弛緩薬や抗不安薬をエビデンスはないが経験上併用することが多い。

#### b. 病期, 重症度に応じた治療方針

- 中等度以上の片頭痛や随伴症状の強い片頭痛患者にはトリプタン系薬剤が第一選択となるが, 別項にあげる禁忌や併用注意に留意して投与前に確認する必要がある。
- 比較的軽症な片頭痛に対しては非特異的な鎮痛薬やNSAIDsが第一選択となる。ただし, 現在, 頭痛に対して保険適用があるのは, アセトアミノフェン, アスピリン,

メフェナム酸のみである。

- 片頭痛発作の頻度が4~6日/月以上の患者には予防療法も検討していく。保険適用があるのは本邦で開発されたCa拮抗薬ロメリジンとジヒドロエルゴタミンのみである。
- 緊張型頭痛に対してエチゾラムやジアゼパムは, 抗不安作用とともに筋弛緩作用を有しており, しばしば単独あるいは鎮痛薬と併用で用いられる。
- 治療効果の不十分な患者やうつ強い緊張型頭痛患者には Amitriptyline (トリプタノール) などの抗うつ薬を用いる。
- 緊張型頭痛に対する非薬物療法としてバイオフィードバック, 鍼灸, 指圧, 頭痛体操による治療効果が報告されている。

#### c. リスクファクター・合併症を有する患者の治療方針

- トリプタン系薬剤の禁忌や併用禁忌薬, 慎重投与や併用注意薬を表7に示す。
  - 各トリプタン系薬剤間で若干禁忌項目が異なっており, 合併症を有する片頭痛患者の投与の際には確認が必要である。
  - トリプタン系薬剤が投与できない患者には, 鎮痛薬やNSAIDsによる頓挫療法とともに予防療法が主体となる。
  - トリプタン系薬剤の家族性片麻痺性片頭痛, 脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者への投与については, その安全性が確立していない。
- #### d. 年齢別, 性別(妊婦も含む)治療方針
- 小児に対するトリプタン系薬剤の安全性は確立していないため, 積極的には勧められていない。今後の臨床研究の結果が待たれる。

表7 トリプタン系の禁忌と慎重投与(薬剤添付文書より作成)

	イミグラン注3 イミグラン錠50 イミグラン点鼻液 20	ゾーミック錠 2.5mg ゾーミックRM錠 2.5mg	レルパックス錠 20mg	マクサルト錠 10mg マクサルト RPD 錠10mg
	MAO	CYP450, MAO	CYP3A4	MAO
<b>禁忌(次の患者には投与しないこと)</b>				
1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	×	×	×	×
2) 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患 またはその症状、兆候のある患者、異型狭心 症(冠動脈攣縮)のある患者	×	×	×	×
3) 脳血管障害や一過性脳虚血発作の既往のある 患者	×	×	×	×
4) 末梢血管障害を有する患者	×	×	×	×
5) コントロールされていない高血圧症の患者	×	×	×	×
6) 重篤な肝機能障害を有する患者	×	○	×	×
7) 血液透析中の患者	○	○	○	×
8) エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製 剤、あるいは他の5-HT <sub>1D</sub> 受容体作動薬を 投与中の患者	×	×	×	×
9) モノアミン酸化酵素阻害薬(MAO阻害薬)を投 与中、あるいは投与中止後週間以内の患者	×	×	○	×
10) HIVプロテアーゼ阻害薬を投与中の患者	○	○	×	○
11) プロプラノロールを投与中の患者	○	○	○	×
12) 家族性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるい は眼筋麻痺性片頭痛の患者	×	×	×	×
<b>併用禁忌薬(併用しないこと)</b>				
エルゴタミン(カブエルゴッド、リアミン、ジ ヒアルゴッド、エルゴメドリン、メデルギ ン)	×	×	×	×
5-HT <sub>1D</sub> 受容体作動薬(他のトリプタン製剤)	×	×	×	×
MAO阻害薬(エフビー)	×	×	○	×
HIVプロテアーゼ阻害薬	○	○	×	○
プロプラノロール	○	○	○	×
<b>慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</b>				
1) 虚血性心疾患の可能性のある患者	▲	▲	▲	▲
2) WPW症候群または他の心臓副伝導路と関連 した不整脈のある患者	▲	▲	▲	▲
3) てんかん様発作の既往歴のある患者あるいは てんかん様発作発現をきたす危険因子のある 患者	▲	▲	▲	▲
4) 肝機能障害のある患者	▲	▲	▲	▲
5) 腎機能障害のある患者	▲	○	○	○
6) 高齢者	▲	○	▲	○
7) スルホニアミド系薬剤に過敏症の既往歴のあ る患者	▲	○	○	○
8) コントロールされている高血圧症の患者	▲	▲	▲	▲
9) 脳血管障害の可能性のある患者	▲	▲	▲	▲
<b>併用注意薬(併用に注意すること)</b>				
選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI: パキ シチル、デプロメール、ルボックス)	▲	▲	▲	▲
けいれんの閾値を低下させる薬剤	▲	▲	▲	▲
CYP1A2阻害薬(シメチジン、デプロメール、キ ノロン系抗菌薬など)	○	▲	○	○
マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン、ジ ヨキサマイシン、クラリスロマイシン)	○	○	▲	○
抗真菌薬(イトラコナゾール)	○	○	▲	○
カルシウム拮抗薬(ベラパミル)	○	○	▲	○
副腎皮質ホルモン薬(デキサメタゾン)	○	○	▲	○
抗てんかん薬(カルバマセピン)	○	○	▲	○
拮抗核薬(リファンピリン)	○	○	▲	○
グレイプフルーツジュース	○	○	▲	○
セイヨウオトギリソウ	○	○	▲	○

○: 投与可能, ▲: 慎重投与, ×: 禁忌  
MAO: monoamine oxidase, CYP450: cytochrome P450, CYP3A4: 3A4 isoform of cytochrome P450

- 高齢者も小児と同様に臨床経験が少なくトリプタン系薬剤の安全性は確立していないため血圧変動などに留意し慎重に投与することが望ましい。
- 妊婦におけるトリプタン系薬剤の安全性は確立していない。やむを得ず投与する場合には、頓挫薬としてアセトアミノフェン、予防薬としてプロプラノロールなどのβ遮断薬が比較的危険が少ないとされている。エルゴタミン製剤は禁忌である。
- トリプタン系薬剤投与後24時間以内の授乳は避けるように勧告されている。
- e. 緊急対応を要する患者の治療方針
- 前兆と考えられた神経症状が遷延する場合や、悪心・嘔吐などの随伴症状が強く経口摂取が困難な片頭痛症例などでは、除外診断および経過観察を目的とした入院加療を考える。
- f. その他の必要に応じた個別診療方針
- トリプタン系薬剤は、患者の病態やライフスタイルに合わせて注射、内服、点鼻の投与を行う。
- 会議や授業中に頭痛が始まって、薬が飲めずにひどくなってしまうような患者には水分がなくても唾液のみで数秒で溶解する口腔内速溶・崩壊錠(ゾーミッグRM錠、マクサルトRPD錠)が有用である。
- 激しい嘔吐を伴うような重症片頭痛患者に対しては、スマトリプタン皮下注射が第一選択となるが、当然のこととして医療機関を受診してもらう必要がある。
- スマトリプタン点鼻薬は自己投与が可能であり、内服薬よりも即効性が高いため注射に代わる選択肢として期待されている。
- 抗うつ薬のアミトリプチリン(トリプタノール)は、セロトニンに作用するという観点から、保険適用はないが片頭痛と緊張型

頭痛を合併した患者だけでなく、うつ状態にない片頭痛患者にも有効なため用いられている。

## 2. 特別の注意点

- トリプタン系内服薬、点鼻薬の場合その効果が不十分な際には、いずれの剤形においても、2時間の間隔をあけてもう一度、同一の薬剤を使用することが可能である。スマトリプタンで剤形が異なる場合は、皮下注射の1時間後に錠剤の内服が、点鼻液の使用2時間後に錠剤の内服が可能である。24時間の制限量が定められており超えないように注意が必要である。
- 異なるトリプタン系薬剤は、互いに併用禁忌薬であるため、24時間以内に内服することがないように注意が必要である。
- トリプタン系薬剤は、従来の頭痛治療薬と異なり、片頭痛に対してかなり高率で有効性を認めるが、診断的な意味合いは持っていない。治療的診断を目的として用いてはならない。
- 緊張型頭痛では、急性期から開始した筋弛緩薬や抗うつ薬、抗不安薬がそのまま予防療法として継続されることが多いが、副作用を防ぐためにも6ヵ月以内の投与が望ましい。

## 3. 合併症対策

- 悪心・嘔吐などの随伴症状の強い片頭痛に対しては、メトクロプラミド(プリンペラン)やドンペリドン(ナウゼリン)などの制吐薬が有用であり、積極的に併用する。

## 4. 有効性、副作用などのチェック、フォローのしかた

- 片頭痛治療薬の効果判定としては、できる限り速やか(2時間以内)に頭痛が消失あるいは日常生活に支障がない程度に軽減し、24時間は有効であること、そのうえで患

者の満足度が高いことが必要とされ、さらに、頭痛発作の頻度や程度を減少させる予防療法が望まれる。

- トリプタン系薬剤は、2004年1月末現在、本邦では4種類5剤形が承認され臨床現場で使用可能となった。薬理効果はそれぞれ若干異なるため、一つのトリプタンが無効であっても他の薬剤では著効することも経験されており、現時点では、何種類かを試みて患者が最も満足するトリプタンを選択するのがよい。
- イミグラン点鼻液は、咽喉頭の刺激感や痛み、苦みが副作用として報告されており、点鼻する際に頭を後ろに傾け薬剤が垂れないようにする工夫が必要である。
- 頭痛日記などを用いて良好な医師-患者関係を築いていくことが重要である。患者自身が頭痛の病態を理解していくことにより、薬物療法だけでなく生活面での改善も併せて行っていく。

#### 5. 日常生活指導のポイント

- 片頭痛では、ストレス、精神的緊張、睡眠不足、過睡眠、月経、アルコールを含めた飲食品などが誘発因子・増悪因子となるため、注意・生活指導を行う。
- 緊張型頭痛では、心理社会的ストレス、う

つ、不安、妄想や筋性ストレスを背景因子としていることがあり、可能な範囲で生活指導を行う。

#### 6. 専門機関への転送の判断と時期など

- 頭痛に対する治療薬である鎮痛薬やトリプタン系薬剤、エルゴタミン、カフェインを、長期乱用することにより頭痛(薬剤誘発性頭痛)をきたすことがある。トリプタン系薬剤の1ヵ月の使用量としては10回以内を目安とすべきで、これを超過して投与が必要な場合は専門医に紹介した方がよい。
- 通常の薬物療法で全く効果がない、あるいは悪化していく場合には、器質的疾患の可能性を再度念頭におき躊躇せずに入院精査を行うか、専門医に紹介した方がよい。

#### 文 献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 8(suppl 7): 1-96, 1988
- 2) Silberstein, S. D. et al.: Overview, diagnosis, and classification of headache. *Wolff's Headache and Other Head Pain*, 7th ed., ed Silberstein, S. D. et al. eds., Oxford University Press, New York, pp.6-26, 2001
- 3) 日本神経学会: 慢性頭痛治療ガイドライン 2002. *臨床神経* 42: 328-362, 2002

ORIGINAL ARTICLE

# Eletriptan for the acute treatment of migraine: results of bridging a Japanese study to Western clinical trials

F. Sakai<sup>1</sup>, H.-C. Diener<sup>2</sup>, R. Ryan<sup>3</sup>, and P. Poole<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Kitasato University Hospital, Sagamihara City, Kanagawa Prefecture, Japan

<sup>2</sup>Department of Neurology, University Essen, Essen, Germany

<sup>3</sup>Ryan Headache Center, St. Louis, MO, USA

<sup>4</sup>Pfizer Ltd, Sandwich, Kent, UK

*Address for correspondence:* Professor Fumihiko Sakai, Chairman, Department of Medicine, Kitasato University Hospital, 1-15-1 Kitasato, Sagamihara, Kanagawa, 228-8555, Japan. Tel.: +81-42-778-8722; Fax: +81-42-778-8722; email: fsakai@kitasato-u.ac.jp

**Key words:** Bridging – Headache – 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonist – Migraine – Pain – Triptan

## SUMMARY

**Objective:** To compare the efficacy, safety and tolerability of eletriptan (20, 40 and 80 mg) to placebo when given to Japanese and Western patients for the acute treatment of migraine.

**Methods:** A double-blind, randomized, parallel-group trial with the aforementioned therapeutic objectives was conducted in Japan ( $N = 321$ ). By bridging analysis, data from this study were compared to two migraine trials previously conducted in the US ( $N = 1190$ ) and Europe ( $N = 563$ ).

**Results:** The 2-h post-dose headache response rates (i.e., the primary efficacy endpoint) of Japanese migraineurs to eletriptan 20, 40 and

80 mg were 64, 67 and 76%, respectively; European and American migraineurs showed similar trends and, in these studies, eletriptan was significantly superior to placebo ( $p < 0.05$ ). Japanese patients did demonstrate a higher placebo response than Westerners, possibly due to differences in previous triptan exposure or expectation. Adverse events were generally mild to moderate, were comparable in all three studies, and showed a modest dose-response effect.

**Conclusion:** The efficacy and tolerability of eletriptan for the acute treatment of migraine is comparable in Japan, Europe and the US.

## Introduction

Eletriptan is a potent, selective 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonist that has been studied in multiple double-blind, placebo-controlled clinical trials conducted on migraineurs in Europe, Australia, Canada and the US<sup>1-6</sup>. These studies have shown that eletriptan is safe, well tolerated and provides rapid and effective relief of migraine symptoms.

In order to gain approval for eletriptan in Japan, a development program was begun in 1998 that included a series of pharmacokinetic studies, as well as a double-blind, placebo-controlled study of eletriptan for the acute treatment of migraine. The results of the Japanese clinical trial have recently been reported<sup>7</sup> and confirm that eletriptan has significant efficacy in the acute treatment of migraine in Japan across the three tested doses, 20, 40 and 80 mg.



The clinical trial conducted in Japan was prospectively designed to be a bridging study, consistent with International Conference on Harmonization (ICH) 'Guidelines for Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data<sup>8</sup>.' These guidelines detail the criteria that permit efficacy and safety data generated in a foreign country to be submitted as part of the regulatory package in support of the approval of a drug in a new country.

At the center of the E5-Ethnic Factors Guideline is the concept of a 'bridging study,' defined in section 3.2.1 as 'a study performed in the new region to provide pharmacodynamic or clinical data on efficacy, safety and dosage in the new region that will allow extrapolation of the foreign clinical data to the population of the new region.' The results of a bridging study are compared along key clinical outcome dimensions to the results of similar studies previously conducted in foreign countries, and if the efficacy and/or safety results are sufficiently similar, then one has established a 'bridge' from the new country's data to the large pool of previously reported foreign efficacy and/or safety data. The net effect of building this bridge is that it permits the foreign data to be submitted in support of the approval of the candidate drug.

We report here the results of the bridging analysis that compares results from the eletriptan study conducted in Japan with data from two double-blind, placebo-controlled Western trials, one conducted in the US<sup>5</sup>, and one conducted in Europe<sup>1</sup> (which included sites in Australia).

## Methods

### Ethical Conduct

All three studies were conducted in compliance with the ethical principles stipulated by the Declaration of Helsinki (1989). Study protocols and amendments were also reviewed and approved by appropriate independent ethics committees. Written informed consent was obtained from patients in all studies prior to participation.

### Patients

In all studies, patients were men or women over the age of 18 years. Female patients were neither pregnant nor breast-feeding. The upper limit on age in the Japanese study was 65 years<sup>7</sup>. The oldest participant in any study was 78 years of age<sup>5</sup>. Patients were included only if they met International Headache Society (IHS) criteria for migraine with or without aura<sup>9</sup>, and suffered at least one

acute migraine attack every 6 weeks. Patients who suffered from frequent nonmigrainous headache, refractory atypical migraine, migraine with prolonged aura, familial hemiplegic migraine, basilar migraine or migrainous infarction were excluded. Other exclusion criteria common to all three studies included severely limited gastrointestinal absorption (e.g., total gastrectomy), heart disease or uncontrolled hypertension, clinically significant abnormal laboratory test results, documented serious allergy to any medication, and recent history of any substance abuse, including analgesics and ergotamine. Sexually active females of childbearing age were excluded if they were not using an adequate means of contraception, or if they became pregnant during the study.

### Design and Procedure

All three studies were multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-group trials, either Phase II (the Japanese and European studies) or Phase III (the US study). All trials were of similar design and specifics of each trial have been reported elsewhere<sup>1,5,7</sup>. The US study provided treatment for up to three attacks, and the European study included a sumatriptan 100-mg group as an active control. This analysis was limited to the first treatment with eletriptan 20-mg, 40-mg, 80-mg and placebo groups in these trials.

Patients were instructed to take a dose of their study drug as soon as possible but no later than 6 h after onset of a migraine headache of moderate to severe intensity that was not improving. Patients in all three studies were permitted to take analgesic (e.g., NSAIDs) or antiemetic rescue medications if necessary, but not within the first 2 h (Japanese and European) or 4 h (US) post-dose. In all three studies, sumatriptan, ergotamine and ergotamine-like compounds were not permitted as rescue medication.

Patients in all studies were instructed in the use of a migraine diary, in which they recorded and rated all migraine symptoms at treatment baseline (just prior to dosing), and at several post-dose intervals. They also recorded any adverse incidents and rescue medication taken.

Follow-up visits were scheduled within 7 days of the treated migraine attack (European and US studies), or 7–14 days following treatment (Japanese study). Patients were given physical examinations, which included ECGs and laboratory testing at screening and at the follow-up visit. Migraine diaries were reviewed, treatment compliance was assessed, and patients were questioned about adverse incidents. In the European and Japanese studies, this visit marked the end of the protocol. In the US study, patients were also provided with treatment for two additional attacks with the study

medication they had been originally assigned. Within 7 days of treating a third attack or at 3 months after the screening, whichever came first, patients in the US study returned for a final visit and interview.

## Evaluation of Efficacy

In all three studies, the primary efficacy endpoint was headache response at 2 h after treatment with study medication for the intent-to-treat (ITT) population. A four-point scale was used to assess the severity of headache pain: 0 (no pain); 1 (mild pain); 2 (moderate pain); 3 (severe pain). A headache response was defined as a change from severe or moderate headache just before treatment to a mild or absent headache post-dose. Secondary endpoints included pain-free rate at 2 h post-dose (headache severity rating of 0 after a baseline rating of 2 or 3); functional response, assessed on a four-point scale (3 = bed rest necessary; 2 = severe impairment in functioning; 1 = some impairment; 0 = normal functioning even if headache present), and defined as a change from pre-treatment baseline of 2 or 3 to a post-treatment level of 1 or 0; and headache recurrence. This was defined as the return of a moderate to severe headache within 24 h of dosing following a headache response at 2 h post-treatment. Other efficacy variables included time to use of rescue medication; presence or absence of other migraine symptoms such as nausea, vomiting, photophobia, and phonophobia; and subjective acceptability of the study medication, assessed by patients' responses to the question, 'Given the choice between this and any other medication to treat a migraine attack, would you take this again?'

Headache severity, presence or absence of associated symptoms, and functional impairment were assessed just prior to treatment with the study medication, and at intervals including 0.5, 1, 2, 4 and 24 h post-dose. Any recurrent headache and use of rescue medication were noted 2 h after and within the 24-h period following treatment. Global efficacy and acceptability assessments were made 24 h after dosing.

## Measurement of Safety

Medical histories were taken and patients underwent physical examinations that included pulse rate and blood pressure measurements, fundoscopy, laboratory tests, a 12-lead ECG and, where appropriate, a urine pregnancy test. At this visit, patients were instructed to log adverse incidents in their migraine diaries, and these records were included in assessments of protocol safety. At the follow-up visits scheduled after treatment, examinations and tests were repeated, and patients were interviewed about adverse incidents.

## Statistical Methods

### Population

The ITT population consisted of all patients who had taken study medication and recorded a baseline evaluation and at least one post-dose evaluation. The evaluable subset of the ITT group consisted of those patients who conformed to protocol requirements. These criteria were common across all studies.

### Sample Size Calculation

For all studies, sample size was based on the number of patients needed to have 80% power to detect a difference between the lowest dose of eletriptan and placebo for 2 h headache response rates (the primary endpoint) at the 5% two-sided significance level. The assumed responder rates in the three studies were between 25 and 35% for placebo, and between 45 and 65% for the eletriptan groups.

### Statistical Analyses

In order to compare Japanese and Western ITT populations for both the primary efficacy variable of headache response and an important secondary variable, pain-free rate at 2 h, the estimated slopes for the dose-response rate curves were calculated for each measure by logistic regression analysis. Dose was treated as a continuous variable, with placebo as a dose of zero; response was treated as a binary variable (response/no response). Functional response and patients' global impression responses were treated as ordinal data in further regression analyses. The impact of the following covariates was examined: severity of headache before dosing (treated as the binary variable moderate/severe), sex, age, body weight, duration of interval between migraine onset and dosing, prior experience with sumatriptan, whether the patient was taking oral contraceptives and primary diagnosis.

In addition, each eletriptan group was compared directly to placebo using analysis of covariance for all efficacy parameters, using a step-down procedure. If the comparison between the eletriptan 80-mg and placebo groups was significant at the two-sided 5% level, then a comparison between eletriptan 40-mg and placebo was performed. If the comparison between the eletriptan 40-mg and placebo groups was significant at the two-sided 5% level, then a comparison between eletriptan 20-mg and placebo was performed. Eletriptan groups were not compared to one another in a pairwise fashion.

Safety data consisted of adverse incidents reported by patients. In addition, data from physical examinations and laboratory studies were examined. Data from Japanese

and European patients were compared to corresponding results in US migraineurs' first-attack evaluations.

## Results

### Study Populations: Disposition and Characteristics

In the Japanese study, a total of 402 patients were randomized to the four treatment groups; a total of 321 patients were actually treated and comprised the ITT population. In the European study, of the 682 patients originally randomized to the four treatment groups, 563 comprised the ITT population. In the US study, of the 1334 patients originally randomized to the four treatment groups, 1190 comprised the ITT population. Across all three studies, the main reason for exclusion of randomized patients from the ITT analysis was lack of a qualifying migraine attack within the allotted period, or failure to treat the migraine attack if it did occur. Detailed information on patient disposition is available in the original publications<sup>1,5,7</sup>.

Baseline characteristics of patients in each of the three studies are summarized in Table 1. Baseline data within each study were similar for each dosage group, and therefore have been combined. Demographic data were broadly similar between the three studies, though patients enrolling in the Japanese trial were somewhat

younger (by approximately 5 years) and were less likely to be female. As expected, the weight was also lower in Japanese patients. In terms of clinical characteristics, migraine without aura was the most common subtype in all three regions, but was approximately 15% less common in Japan. Incidence of headache rated as severe was higher in Europe (45%) compared with Japan (23%) and the US (26%). The incidence of associated symptoms, especially photophobia, was also lower in Japan.

### Efficacy: Headache Response

The percentage of patients exhibiting a headache response 2 h post-dose was significant for all three doses in each study population (Figure 1). The most notable difference in headache response between the three populations occurred in the placebo groups, with notably higher placebo response in Japan (51%) compared with Europe (24%) or the US (22%).

Eletriptan demonstrated a significant overall dose-response effect in Japan ( $p = 0.0011$ ), Europe ( $p = 0.0001$ ) and the US ( $p < 0.0001$ ), although in the US study no increase in response rate was observed from 40 to 80 mg (Figure 2). The slopes of the dose-response function, estimated by means of logistic regression analysis, were similar for Japan (0.391; 95% CI: -0.11, -0.90) and the US (0.364; 95% CI: 0.12, -0.61), but were less steep than the dose-response slope observed in Europe (0.770; 95% CI: 0.37, -1.17).

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics in Japanese, European and United States studies

Characteristic	Europe (Study 314) N = 563*	Japan (Study 901) N = 321*	United States (Study 102) N = 1190*
Female, %	82%	74%	87%
Age, years			
mean $\pm$ S.D.	40.7 $\pm$ 10.74	35.3 $\pm$ 11.88	41.7 $\pm$ 10.31
range	18-71	18-65	18-78
Weight, kg			
mean $\pm$ S.D.	66.2 $\pm$ 2.69	55.9 $\pm$ 10.46	71.1 $\pm$ 16.75
range	42-110	38-90	40-165
Aura subtype, %			
without	67%	49%	65%
with	12%	34%	9%
with/without	20%	17%	26%
Baseline headache severity, %			
moderate	54%†	77%	74%
severe	45%	23%	26%
Associated symptoms present at baseline of treated attack, %			
nausea	66%	57%	66%
photophobia (not separate)	NA‡	59%	81%
phonophobia	NA‡	51%	66%
Moderate to severe functional impairment, %	90%	86%	77%

\*Sample size may vary by up to nine observations for a given characteristic

†1% of patients reported severity less than moderate at time of dosing for treated attack

‡Photophobia and phonophobia were not assessed separately in this data set

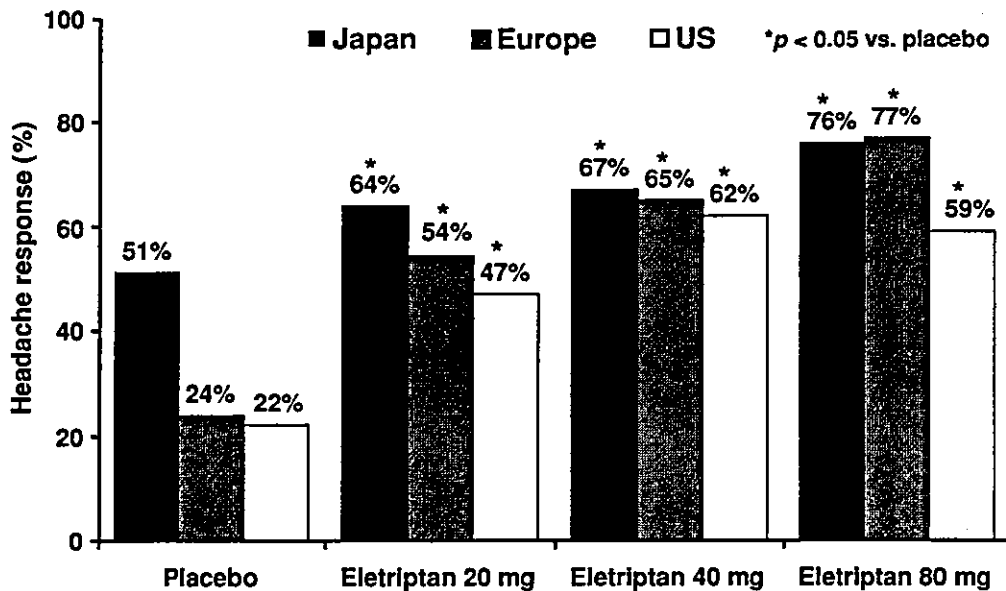


Figure 1. Headache response at 2 h: comparison of results from Japanese, European and US clinical trials

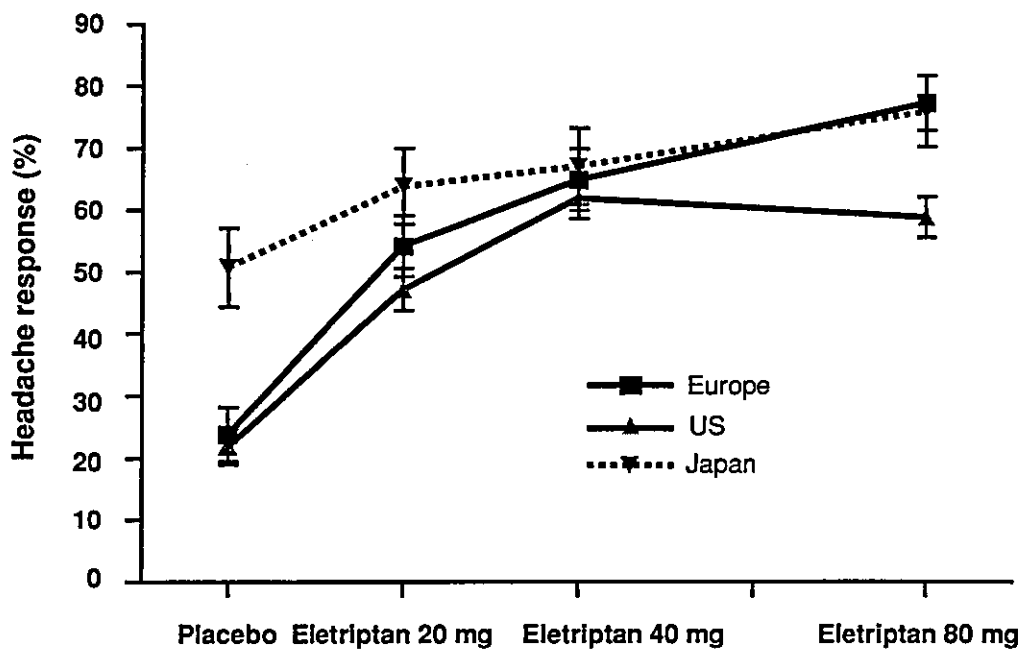


Figure 2. Headache response at 2 h ( $\pm$  95% CI)

### Efficacy: Pain-free Rates

Pain-free rates 2 h post-dose are shown in Figure 3. A significant dose-response relationship was also observed for the pain-free outcome, with slopes that were similar for Japan (0.010; 95% CI: 0.001, -0.019) ( $p = 0.029$ ), the US (0.0189; 95% CI: 0.0137, 0.0241) ( $p < 0.0001$ ), and Europe (0.022; 95% CI: 0.014, -0.029) ( $p = 0.0001$ ) (Figure 4).

### Efficacy: Relief of Associated Symptoms

Analysis of the effects of treatment on associated symptoms such as nausea, photophobia and phonophobia

in all three studies revealed reduced rates of these symptoms 2 h post-dose (Table 2). In the Japanese study, a dose-response relationship was noted for relief of photophobia ( $p < 0.05$ ), but not for nausea or phonophobia. In the European study, dose-response relationships were found for relief of nausea ( $p < 0.0005$ ) and combined photophobia/phonophobia (assessed as one endpoint) ( $p = 0.0001$ ). Similarly, in the US study, a dose-response relationship was noted for all three parameters (nausea,  $p < 0.005$ ; photophobia and phonophobia,  $p < 0.0001$ ). Overall, the improvement in associated symptoms reported with eletriptan in the study conducted in Japan was equivalent or greater than the improvement reported in