

はじめに

イミグラン[®]錠 (コハク酸スマトリプタン) は、英国グラクソ社 (現グラクソ・スミスクライン社) で開発されたセロトニン (5-hydroxytryptamine : 以下, 5-HT) 受容体のサブタイプである 5-HT_{1B/1D} 受容体に高い作用選択性を示す片頭痛治療薬であり、現在世界の 115 カ国以上で使用されている。イミグラン[®]は皮下注射液、錠剤、点鼻液、坐剤の 4 剤形が存在し、注射液については群発頭痛の適応も取得している。本邦では、本薬の皮下注射液が片頭痛、群発頭痛を適応として 2000 年 1 月に承認され、同年 4 月から市販されており、錠剤については 2001 年 6 月に承認され、同年 8 月から市販されている。また、点鼻液についても 2003 年 4 月に承認され、同年 6 月から市販されている。

坂井らの全国疫学調査¹⁾によると、片頭痛の有病率は 15 歳以上の人口の 8.4% とされ、高血圧性疾患や糖尿病をも上回る約 840 万人の患者の存在が推定されている。しかし、片頭痛発作が患者の健康関連 QOL (Health-related Quality of Life : 以下 HRQOL) や日常生活に大きなインパクトを与えているにもかかわらず、過去 1 年間に医療機関を受診した患者はわずか 14.9% であり¹⁾、受診をした患者の中でも片頭痛が見逃されていることが報告されている²⁾。本邦ではこれまで片頭痛患者における HRQOL や日常生活の支障度を示した報告が少なく、片頭痛が患者に大きな負担を強いている疾患であるとの認識がまだ十分とは言いきれないのが現状である。

一方、欧米においては片頭痛患者の HRQOL や日常生活の支障度を評価する方法が確立されていることが片頭痛の疾患としての認知に貢献しており、更には片頭痛治療における EBM (Evidence-based Medicine : 根拠に基づく医療) の確立につながっているものと考えられる。本邦においても、片頭痛患者の HRQOL および日常生活の支障度の評価方法を確立させ、患者参加型の治療を実践していくことが重要となると考えられる。

以上を踏まえ、本試験はイミグラン[®]錠が片頭痛患者の HRQOL および日常生活にどのようなインパクトを与えるかを検討するために、多施設共同オープン試験として計画された。患者の HRQOL を評価するための指標として片頭痛患者に対する QOL 質

問票として信頼性、妥当性に優れ、さらに海外においては多くの臨床試験で用いられている^{3)~5)}片頭痛用クオリティーオブライフ調査書第 2.1 版 (Migraine-specific Quality of Life Questionnaire : 以下 MSQ) を採用し、試験期間前後での MSQ スコアの比較を行うことを主要目的とした。MSQ は 1990 年に英国グラクソ・ウエルカム社 (現グラクソ・スミスクライン社) で開発された片頭痛に特異的な QOL 評価尺度である⁶⁾。筆者らは 2001 年に暫定日本語版 MSQ の計量心理学的特性を検討し、日本語版 MSQ ver2.1 を完成した⁷⁾。

HIT (Headache Impact Test) は患者と医師間のコミュニケーション向上を目的にインターネットにて利用できるよう開発された、頭痛が日常生活へ及ぼす支障を評価する指標であり、精度や信頼性が確認されている⁸⁾。その後、HIT の簡易版 (紙媒体) として 6 問の質問からなる HIT-6 が開発され、容易に頭痛全般が個人の日常生活にどのような影響を与えているかを測定することが可能となった。HIT-6 スコアは HIT スコアとの相関が高いことが証明されており、現在日本語を含む 25 カ国語以上に翻訳されている⁸⁾。日本語版 HIT-6 は 2002 年 11 月から 2003 年 3 月にかけて信頼性が検討、実証されている⁹⁾。本試験においては日本語版 HIT-6 を用い、日常生活への支障度を評価した。一方、HRQOL および日常生活への支障度の改善のみの評価ではなく、あわせてイミグラン[®]錠に対する患者満足度、社会生活のできなかった日数、イミグラン[®]錠服用後 2 時間後、4 時間後の頭痛改善率/消失率を調査した。また、試験期間中の有害事象の種類、発現頻度についても調査を行った。なお、本試験計画は「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」、「医薬品の市販後調査の基準 (GPMSP)」および「臨床試験のための統計的原則」に基づいて作成し、市販後臨床試験として実施した。

I 調査方法

1. 対象患者および試験方法

本試験は、表 1 に示した 42 医療機関において、2003 年 5 月 (最初の患者の組入れ) から 2004 年 6 月 (最終患者の評価) にかけて実施した。試験責任医師並びに試験分担医師 (以下、試験担当医師) は、患者が試験参加に同意した後、必要な検査・観察、

表1 試験実施医療機関および試験担当医師

病院名	科名	担当医師名
医療法人仁会 中村記念病院 NTT東日本札幌病院 福島県立医科大学医学部附属病院	神経内科 麻酔科 神経内科	○田中 千春, 仁平 敦子 ○本間 英司, 碓 光司, 高橋 栄美, 高橋 稔之 ○山本 倂司, 本間 真理, 遠藤 一博, 杉浦 嘉泰, 丹野 善博, 渡辺亜貴子, 添田 智子, 清水 優 星 明彦, 中原登志樹
群馬大学医学部附属病院 財団法人脳血管研究所美原記念病院 筑波大学附属病院	神経内科 神経内科 神経内科	○岡本 幸市, 田中 真, 水野 裕司 ○美原 盤, 五味慎太郎, 大友 哲, 木元 一仁 ○庄司 進一, 玉岡 晃, 大越 教夫, 吉澤 利弘, 望月 昭英, 渡邊 雅彦, 石井 一弘 ○中野 今治, 嶋崎 晴雄
自治医科大学附属病院 獨協医科大学病院 埼玉医科大学病院 毛呂病院埼玉精神神経センター 北里研究所メディカルセンター病院 順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院 国立精神・神経センター 国府台病院 日本医科大学付属病院 順天堂大学医学部附属順天堂医院 東京医科歯科大学医学部附属病院	神経内科 神経内科 神経内科・脳卒中内科 神経内科 神経内科 脳神経内科 神経内科 脳神経外科 麻酔科・ペインクリニック 神経内科	○平田 幸一, 穂積 昭則, 伊澤 直樹 ○金 浩澤 ○丸木 雄一, 浅野 賀雄 ○廣瀬 隆一, 長谷川ひとみ, 辻 俊一 ○田中 茂樹, 中村 範行, 山川 一夫 ○湯浅 龍彦, 西宮 仁 ○喜多村孝幸
東京女子医科大学病院 東京女子医科大学病院 東京女子医科大学附属第二病院	神経内科 脳神経外科 内科	○宮崎 東洋, 井関 雅子, 田邊 豊 ○水澤 英洋, 神田 隆, 横田 隆徳, 石川 欽也, 袖山 信幸, 藤ヶ崎浩人 ○岩田 誠, 橋本しをり, 宇野 洋美 ○堀 智勝, 清水 俊彦, 川俣 貴一 ○大川真一郎, ○大塚 邦明, 柴田 興一, 西村 芳子, 近藤 裕美
慶應義塾大学病院 国立国際医療センター NTT東日本関東病院	神経内科 神経内科 ペインクリニック科	○濱田 潤一, 永田栄一郎, 清水 利彦 ○國本 雅也, 上坂 義和, 宇羽野 恵 ○塩谷 正弘, ○大瀬戸清茂, 長沼 芳和, 立川 俊一, 豊川 秀樹, 篠崎 未緒 ○若山 吉弘, 自見 隆弘, 澁谷 誠二, 甲斐 研一, 原 一, 井上 昌彦, 佐藤 勝, 林 孝太郎, 今川 篤子, 金子 正和 ○坂井 文彦, 鈴木 則宏, 五十嵐久佳, 飯塚 高浩, 飯ヶ谷美峰, 五野由佳理, 門前 達哉
昭和大学藤が丘病院	神経内科	○山本 正博, 畑 隆志 ○岡 考 ○脇 理一郎, 大塚 快信, 麻生 謙二, 木村 格 ○寺本 純 ○榊原 敏正, 森下 真次, 上條美樹子, 丸野内暢彦, 大川 謙徳
金沢大学医学部附属病院 立岡神経内科 大阪大学医学部附属病院 関西医科大学附属病院	神経内科 神経内科 神経内科・脳卒中科 神経内科	○駒井 清暢, 岩佐 和夫, 吉田 光宏, 松本 泰子 ○立岡 良久 ○高橋 正紀, 阿部 和夫, 中辻 裕司, 山本 洋一 ○日下 博文, 伊東 秀文, 中野 智, 伊藤 恒, 新出 明代, 高島 望, 大西 静生 ○清水 聖保
医療法人聖心会 清水クリニック 大阪医科大学附属病院 兵庫医科大学病院 山口クリニック 石川リハビリ脳神経外科クリニック よしかわ内科・神経内科クリニック 鳥取大学医学部附属病院 医療法人八木厚生会八木病院	神経内科 第一内科 総合内科神経 SCU科 脳神経外科 脳神経外科 神経内科 脳神経内科 脳神経外科	○木村 文治, 杉野 正一, 中嶋 秀人 ○芳川 浩男, 立花 久大, 武田 正中, 川端 啓太 ○山口三千夫 ○石川 朗宏 ○吉川 信嘉 ○中島 健二, 竹島多賀夫, 古和 久典, 井尻 珠美 ○三谷 昌光, 荒巻 淳, 武井 明, 澤田 布美, 徳永 秀明, 野村 拓夫 ○十時 忠秀, 平川奈緒美, 佐藤 英俊, 神代 正臣, 小杉 寿文
佐賀大学医学部附属病院	麻酔科蘇生科	

○：試験責任医師，無印：試験分担医師

質問票を実施し、試験薬の投与を開始した。試験実施計画書および症例報告書の作成・改訂に関する専門的な助言、試験薬の安全性に関する評価などについては医学専門家がを行い、試験中に生じた医療機関および試験責任医師の調整に係わる業務などについては試験調整医師が行った。

1) 対象患者

本試験は、国際頭痛学会の片頭痛診断基準第1版(表2)により片頭痛と診断された患者を対象に、多施設共同オープン試験として計画された。18歳から65歳までの片頭痛の外来患者で、本試験への参加について文書による同意が得られた患者を対象とし、選択基準および除外基準の確認を行なった上で試験への組み入れを行った。本試験への組み入れ基準を表3に示した。

(1) 患者への説明と患者の同意

試験の開始に先立ち、試験担当医師は被験者として適切と思われる患者(およびその代諾者)に治験審査委員会により承認された同意説明文書を用いて表4の事項を十分に説明した。その際、質問する機会と、試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えるものとした。その上で、被験者(およびその代諾者)の自由意思による同意が得られた後、同意文書に被験者の署名または記名捺印、および同意日(代諾者の場合は署名、同意日および被験者との続柄)を記載した。さらに説明者は、説明日を同意文書に記入し、署名または記名捺印した。また、試験協力者が補足的な説明を行った場合には、試験協力者も説明日を同意文書に記入し、署名または記名捺印した。

表2 国際頭痛学会による片頭痛診断基準(1988年版)(文献9より引用)

前兆を伴わない片頭痛

- A 次のB~Dを満足する発作が5回以上ある。
- B 頭痛発作が4~72時間持続する。
- C 次のうち、少なくとも2項目を満たす。
 1. 片側性頭痛
 2. 拍動性頭痛
 3. 中等~強度の痛み(日常生活が妨げられる)
 4. 階段の昇降など日常的な動作により頭痛が増悪する。
- D 発作中、次のうち1項目を満たす。
 1. 悪心及び/あるいは嘔吐
 2. 光過敏及び音過敏
- E 次のうち1項目を満たす。
 1. 病歴及び身体・神経所見より器質性疾患を否定しうる。
 2. 病歴及び/あるいは、身体及び/あるいは神経所見より気質性疾患が疑われても検査により否定できる。
 3. 器質性疾患が存在しても、経過より片頭痛との関係が否定できる。

前兆を伴う片頭痛

- A 次のBを満足する発作が2回以上ある。
- B 次の4項目のうち、3項目を満たす。
 1. 一過性の前兆があり、脳皮質あるいは脳幹の局所神経症状と考えられる。
 2. 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よい。
 3. 前兆は60分以上持続することはない。2種類以上の前兆の組合わされるときは、その分持続時間が延長する。
 4. 頭痛は前兆後60分以内に生ずる(前兆より以前あるいは同時でもよい)。
- C 次のうち1項目を満たす。
 1. 病歴及び身体・神経所見により器質性疾患を否定しうる。
 2. 病歴及び/あるいは、身体及び/あるいは神経所見より気質性疾患が疑われても検査により否定できる。
 3. 器質性疾患が存在しても、経過より片頭痛との関係が否定できる。

表3 組み入れ基準

選択基準
<p>試験薬投与開始前に下記のいずれの基準にも適合していることを確認し、試験薬の投与を開始することとする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 国際頭痛学会の片頭痛診断基準 (表2) により片頭痛と診断された患者 (家族性片麻痺性片頭痛, 脳底型片頭痛, 眼筋麻痺性片頭痛を除く) 2) 半年以上の片頭痛歴を有する患者 3) 過去2ヵ月間に片頭痛発作が月1~6回程発現した患者 4) 外来患者 5) 患者本人から文書により同意が得られる患者。なお, 患者が20歳に満たない場合は, 本人から得る文書同意のほかに代諾者からも文書による同意を得るものとする 6) 試験期間開始時 (同意取得時) の年齢が18歳以上65歳以下の患者 7) 試験実施計画書に規定されているスケジュール等を遵守でき, 試験責任 (分担) 医師の指示を守ることができると試験責任 (分担) 医師が判断した患者
除外基準
<p>試験薬投与開始前に下記のいずれかに該当する場合は, 試験薬の投与を行わないこととする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 過去3ヵ月間にトリプタン製剤を使用した患者 2) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (マレイン酸フルボキサミン, 塩酸パロキセチン水和物) を継続的に服薬している患者 3) 心筋梗塞の既往のある患者, 虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者, 異型狭心症 (冠動脈攣縮) のある患者 4) 脳血管障害および一過性脳虚血性発作の既往のある患者 5) 末梢血管障害を有する患者 6) 試験期間開始時の拡張期血圧が95mmHgより高い, または収縮期血圧が160mmHgより高い患者 7) 肝不全, 肝硬変, 肝腫瘍などの重篤な肝障害, またはネフローゼ症候群, 腎不全, 水腎症などの重篤な腎障害を有する患者 8) てんかんあるいは痙攣を起こしやすい器質的脳疾患のある患者 9) 試験薬の成分 (コハク酸スマトリプタン, 乳糖) に対して過敏症の既往歴のある患者 10) 妊娠あるいは妊娠している可能性のある患者, 授乳中の患者, あるいは試験期間中に妊娠の意志のある患者 11) 本試験参加前3ヵ月以内に他の臨床試験に参加していた患者 12) その他, 本試験の対象として試験責任 (分担) 医師が不適当と判断した患者

2. 試験薬剤

試験スケジュール (図1) に従って試験薬配布時 (Visit 1, 2, 3) に試験薬1シート (6錠) を配布した。

被験者は, 片頭痛の頭痛発現時に試験薬1錠 (50mg) を服用した。なお, 効果が不十分な場合には, 試験薬または頓用薬 (鎮痛薬など) を追加して服用することができるが, 前回の服用から2時間以上あけることとした。また, 1錠 (50mg) の服用で効果が不十分であった場合には, 次回片頭痛発現時から試験薬2錠 (100mg) を服用することができるものとした。ただし, 1日の総投与量は4錠 (200mg) 以内とした。

被験者は, 次回来院予定日までに試験薬をすべて服用した場合には不定期来院を行い, 追加の試験薬を1シート (6錠) 受け取れることとした。

1) 試験実施スケジュール

試験期間は12週間とし, 4週間ごとの来院とした。

試験期間開始時 (Visit 1) では, 患者背景調査, 現病歴調査, 妊娠検査 (妊娠可能な女性のみ), 血圧/脈拍測定, MSQ, HIT-6, 社会生活ができなかった日数アンケートおよび患者満足度アンケートを実施した。

試験期間中は, 片頭痛発作に対し試験薬で治療を行い, 患者日記を用いて症状, 併用薬などを記録するよう指導した。また, 4週間ごとの来院 (Visit 2, 3) において, 有害事象, 併用薬, 妊娠可能性の問診による確認, MSQ, HIT-6を実施した。

試験期間終了時 (Visit 4) では, 有害事象, 併用薬, 妊娠可能性の問診による確認, MSQ, HIT-6に加え, 再び社会生活ができなかった日数アンケート,

表4 被験者およびその代諾者に対する説明事項

1. 試験が研究を伴うこと
2. 試験の目的
3. 試験の方法（試験的側面、被験者の選択基準等）
4. 被験者の試験への参加予定期間
5. 試験に参加する予定の被験者数
6. 予期される臨床上の利益及び危険性または不便
7. 当該被験者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性
8. 試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償および治療
9. 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者及びその代諾者は、試験への参加を随時拒否または撤回することが出来ること。また拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。
10. 試験への参加の継続について被験者およびその代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者及びその代諾者に伝えられること
11. 試験への参加を中止させる場合の条件または理由
12. モニター、監査担当者、治験審査委員会および規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者およびその代諾者が記名捺印または署名することによって閲覧を認めたことになること
13. 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること
14. 被験者が費用を負担する必要がある場合にはその内容
15. 被験者に金銭などが支払われる場合にはその内容（支払い額算定の取り決めなど）
16. 試験責任（分担）医師の氏名、職名および連絡先
17. 被験者およびその代諾者が試験および被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合または試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべきまたは連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
18. 被験者が守るべき事項

患者満足度アンケートを実施した。Visit 4にて有害事象などがみられた際には追跡調査を行った。

2) 併用に制限のある薬剤

試験期間中は他のトリプタン製剤の使用を禁止した。また、MAO阻害剤については、試験薬の代謝が併用により阻害され試験薬の作用が増強される可能性があることより、試験期間開始2週間前から試験終了時までの使用を禁止した。エルゴタミン製剤は試験薬との相互作用による被験者の安全性を考慮し、試験薬服用前後24時間以内は使用を禁止した。試験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤（鎮痛薬など）は試験薬服用6時間前から服用後2時間までは使用を禁止した。Ca拮抗薬、β遮断薬などの片頭痛予防薬を投与している場合はそのまま服用が可能であるが、治療を目的とした使用はできず、試験薬服用後2時間は服用しないこととした。また新たな片頭痛予防薬の併用は行わず、用法・用量も変更できないこととした。

試験薬服用後、効果が不十分であった場合には、2時間以上あけて試験薬または頓用薬の服用を可能とした。ただし、試験薬の効果が全く認められない場合には追加の試験薬は服用できないこととした。

また、エルゴタミン製剤は、試験薬服用後24時間以上経過しないと服用することができないこととした。

3) 有害事象

試験担当医師は、有害事象の発現について患者日記を確認した上で被験者に問診、診察を行った。試験担当医師は試験実施計画書に規定されている有害事象に合致する事象の検出と記録の責任を負うものとし、すべての有害事象について、消失するまで（または状態が安定するまで/事象が試験薬以外の要因により発現したと判断されるまで/当該被験者に対する追跡ができなくなるまで）追跡調査を行った。

また、試験期間中に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のもの（①死亡、②死亡につながるおそれのある症例、③治療のための病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例④障害（永続的または顕著な障害もしくは機能不全に陥る症例）、⑤障害につながるおそれのある症例、⑥上記に掲げる症例に準じて重篤である症例、⑦後世代における先天性の疾病または異常を来すもの）が発現した場合には、重篤な有

片頭痛による欲求不満および無力感を調査する「感情的機能」の3つの下位尺度(14問)から構成される片頭痛に特異的なHRQOL評価尺度である⁷⁾¹¹⁾。一方、HIT-6は慢性頭痛が個人の生活にどのような影響を与えるかを測定するための質問から構成される質問票である(図2)。

5) 頭痛の改善および頭痛の消失

被験者は、試験期間中に試験薬を服用したすべての片頭痛に対して、試験薬服用時、服用2時間および4時間後の頭痛の程度を、重度、中等度、軽度および頭痛はないの4段階で患者日記に記録した。

なお、頭痛の改善と頭痛の消失は以下のように定義した。

【頭痛の改善】…投与時の頭痛の程度が、「重度の痛み」または「中等度の痛み」であったものが、投与後に「軽度の痛み」または「痛みはない」に軽減すること。

【頭痛の消失】…投与時に頭痛の程度が「重度の痛み」、「中等度の痛み」または「軽度の痛み」であったものが投与後に「痛みはない」になること。

6) 試験の中止

試験期間中、次の①～⑥のいずれかの場合は、試験担当医師は被験者の試験を中止することとした。①試験期間開始時の組入れ基準を満たさなかった場合、②対象から除外すべき条件が症例組み入れ後に判明した場合、③被験者が来院しなくなった場合、④被験者または代諾者が試験の中止を希望した場合、⑤被験者の妊娠が確認された場合、⑥試験と直接関係のない理由により試験が打ち切られた場合。

また、次の⑦～⑩のいずれかの場合は、試験担当医師の判断で被験者の試験を中止することができるとした。⑦有害事象の発現により、試験継続が困難な場合、⑧原疾患または合併症の悪化が認められ、試験継続が困難な場合、⑨試験実施計画書からの逸脱が判明した場合、⑩その他の理由により試験担当医師が、中止を必要と判断した場合。

上記のいずれかの理由により試験を中止した場合、被験者を中止例として扱い、可能な限り試験終了時に行う検査、観察および質問票の回収を行った。さらに中止年月日、中止理由について症例報告書に記入した。

3. 症例の取り扱い

症例の取り扱いについては、本試験の医学専門家および試験依頼者による症例検討会にて協議し、集

計・解析上の取り扱いを決定した。

1) 解析対象集団

解析対象集団は以下の通りとした。

安全性解析対象集団(Safety Population: SP)は試験薬を1錠でも服用した症例とした。

主要な解析対象集団は、HOP(Health Outcome Population)とし、SPのうち、最低1回の片頭痛発作症状を経験した症例および治療開始後に最低1回MSQを実施した症例とした。

副次的な解析対象集団はPer Protocol Set(PPS)とし、HOPから試験実施計画書に違反し、薬効を評価する上で対象とすべきではないと判断された症例を除いた集団とした。

2) 解析方法

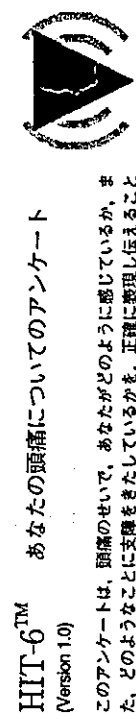
時系列データの解析において欠測値はLOCF(Last Observation Carried Forward)によりデータの補完を行い、これを主要な解析とした。なお、OC dataset(Observed Case)を用いた解析を行い結果の安定性を検討した。

主要評価項目として、MSQ各下位尺度毎のスコアに対して試験期間開始時(0週時)と終了時(12週時)との変化(差)について分散分析を行い、95%信頼区間を示した。副次的評価項目としてはHIT-6、患者満足度、社会生活ができなかった日数および安全性として有害事象の詳細について解析を行った。また、その他の解析として頭痛改善率、頭痛消失率および試験薬を追加服用した際の頭痛改善率について解析を行った。

III 結 果

1) 解析対象

症例固定に先立ち、図3のように解析対象集団を決定した。同意取得症例(総症例)252例のうち、試験薬を1錠も服用しなかった14例、試験協力者の指名前に被験者への同意説明補助が実施された1例を除いた237例をSPの解析対象集団とした。試験薬を服用したが、治療開始後にMSQを実施しなかった2例はHealth Outcomeの解析をする上で基準を満たしていないため除外し、235例をHOPの解析対象集団とした。さらに、試験実施計画書に違反し、薬効を評価する上で対象とすべきではないと判断された39例を除いた196例をPPSの解析対象集団とした。



HIT-6™
(Version 1.0)
あなたの頭痛についてのアンケート

このアンケートは、頭痛のせいで、あなたがどのように感じているか、また、どのようなことに支障をきたしているかを、正確に表現し伝えることをお手伝いするために作られました。
1～6の質問で、もっともあてはまるものに○をつけて下さい。

1	頭が痛いとき、痛みがひどいことがどれくらいありますか？	全くない	ほとんどない	時々ある	しばしばある	いつもそうだ
2	頭痛のせいで、日常生活に支障が出ることはありませんか？ (例えば、家事、仕事、学校生活、人付き合いなど)	全くない	ほとんどない	時々ある	しばしばある	いつもそうだ
3	頭が痛いとき、横になりたくなることがありますか？	全くない	ほとんどない	時々ある	しばしばある	いつもそうだ
4	この4週間に、頭痛のせいで遅れてしまっ、仕事やいつもの活動が出来ないことがありますか？	全くなかった	ほとんどなかった	時々あった	しばしばあった	いつもそうだった
5	この4週間に、頭痛のせいで、うんざりしたりいらいらしたことがありますか？	全くなかった	ほとんどなかった	時々あった	しばしばあった	いつもそうだった
6	この4週間に、頭痛のせいで、仕事や日常生活の場で集中できなくなりましたか？	全くなかった	ほとんどなかった	時々あった	しばしばあった	いつもそうだった

各選択肢の得点を合計して総合得点を出します。
この結果をもとに、医師の診察を受けて下さい。

総合得点

点数が高いほど、生活への影響が大きいです。
(最低点36点～最高点78点)

総選択肢・使用 © 2000 QualityMetric, Inc. and GlaxoWellcomeGroup Companies

HIT-6スコアの範囲は最低点が36点、最高点が78点であり、点数が高いほど日常生活への支障度が高いとされ、49点以下が「日常生活に支障なし、ほとんどなし」、50～55点が「軽度の支障」、56～59点が「中等度の支障」、60点以上が「重度の支障」と4段階に分類される¹⁰⁾。

図2 日本語版HIT-6

頭痛
インパクトテスト™
あなたのスコアの意味は？

- ▶ **スコアが60以上の場合**
頭痛が日常生活にかなりの影響を与えています。正常な生活機能を妨げる重度の痛みやその他の症状が、医師に感ぜられる他の人々よりも重症です。頭痛が、家庭、仕事、学校や社会活動などにおける大切な活動を妨げないように注意が必要です。
HIT-6のスコアと頭痛に関して早急に医師にご相談される事をお勧めいたします。
- ▶ **スコアが56～59の場合**
頭痛が日常生活にかなりの影響を与えています。そのため重症の痛みやその他の症状があり、家庭、仕事、学校や社会活動が妨げられている場合があります。
HIT-6のスコアと頭痛に関して早急に医師にご相談される事をお勧めいたします。
- ▶ **スコアが50～55の場合**
頭痛が日常生活にある程度の影響を与えています。頭痛により家庭、仕事、学校や社会活動が妨げられている状況は正常とは言えません。
次回、診察を受ける際に、HIT-6のスコアについて必ず医師とご相談ください。
- ▶ **スコアが49以下の場合**
現状では、頭痛が日常生活にほとんど、あるいはまったく影響を与えていません。今後も毎月1回HIT-6テストを受け、頭痛が日常生活にどのような影響を与えているか知っておくことをお勧めします。
- ▶ **HIT-6のスコアが50以上の場合**
スコアについて医師とご相談下さい。日常生活に影響を与えている頭痛は、片頭痛である可能性があります。医師の診察を受ける際に、HIT-6を持参してください。研究によると、患者さんが日常生活においてどの程度頭痛に悩まされているかを正確に知ること、医師はより効果的な治療方法を提供することができると報告されています。この治療方法には、薬物治療が含まれる場合があります。
HITは、インターネットwww.headachetest.comでもご覧になれます。
インターネットのHITでは、テストの結果について個人用のレポートおよび医師向けの詳細なレポートを印刷できます。
次回も是非HIT-6をお受けください。または、インターネット版HITであるあなたの頭痛の状態を継続的に把握してください。
- ▶ **HITとは**
頭痛インパクトテスト (Headache Impact TestもしくはHIT) は、仕事、学校、家庭および社会において頭痛が個人の活動にどのような影響を与えるかを測定するためのツールです。あなたのスコアは、通常の日常生活とあなたの機能する能力に頭痛がどのような影響を与えるかを示しています。HITは、神経学や一次医療における海外の頭痛専門家のチームが、SP-36[®]ヘルスアセスメントツールを開発した精神神経学者との協力により開発されました。
HITは、医療診断や治療に関する医学的アドバイスを提供するものではありません。個々の症状に関しては、医療専門家までお尋ねください。

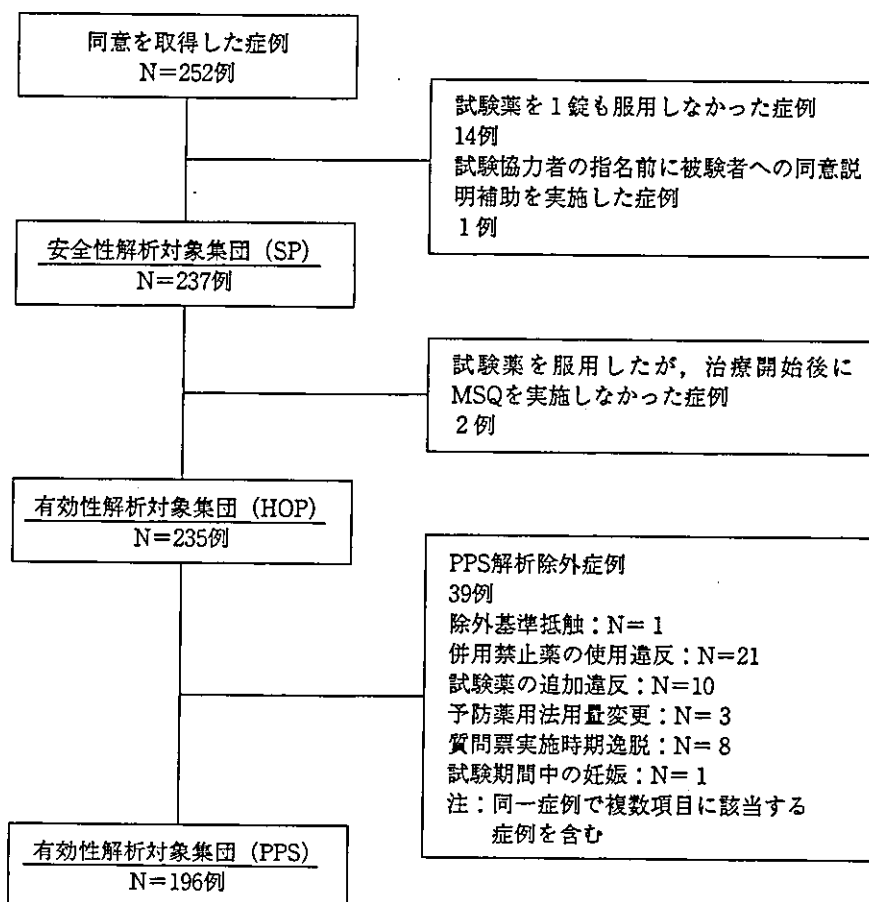


図3 症例の内訳

2) 患者背景

SP, HOPにおける患者背景を表5に示した。男女比はHOP集団として(以下同様),それぞれ男性52例(22.1%),女性183例(77.9%)であった。片頭痛の程度は中等度および重度がそれぞれ158例(67.2%),66例(28.1%)であり,随伴症状では悪心が199例(84.7%)と最も多かった。また,109例(46.4%)の症例が緊張型頭痛も合併しており,205例(87.2%)は試験開始前に鎮痛薬を使用していた。

3) 主要評価項目

(1) MSQ

表6に0週時および12週時におけるMSQスコアの変化(差)を,MSQ下位尺度(日常役割機能の制限(Role Function-Restrictive,以下RR),日常役割機能の妨害(Role Function-Preventive,以下RP),感情的機能(Emotional Function,以下EF))ごとに示した。また,0,4,8および12週時に

における0週時からのMSQスコアの変化量をグラフ化して図4に示した。RRでは0週時63.9であったスコアが12週時77.1に,RPは0週時76.9が12週時87.1に,EFは0週時72.0が12週時82.1となった。12週時における0週時からのスコア変化量は,RR:+13.2,RP:+10.2,EF:+10.1とそれぞれ増加を示し,全ての下位尺度において統計学的有意差($p < 0.0001$)が認められた。

4) 副次的評価項目

(1) HIT-6

HIT-6スコアの0週時および12週時点の変化(差)を表7に示した。また,0,4,8および12週時におけるHIT-6スコアの変化量をグラフ化して図5に示した。HIT-6スコアはイミグラン®錠投与前が62.6点であったのに対し,12週時点では57.2点と,試験期間の前後で5.4点低下し,12週時には試験開始時に比較して有意な低下($p < 0.0001$)が認められた。

表5 患者背景 (SP/HOP)

		SP N=237	%	HOP N=235	%
性別	女性	185	(78.1)	183	(77.9)
	男性	52	(21.9)	52	(22.1)
年齢	19歳以下	3	(1.3)	3	(1.3)
	20歳代	80	(33.8)	79	(33.6)
	30歳代	83	(35.0)	82	(34.9)
	40歳代	52	(21.9)	52	(22.1)
	50歳代	14	(5.9)	14	(6.0)
	60歳以上	5	(2.1)	5	(2.1)
	Mean	34.8		34.8	
	SD	9.94		9.96	
Min	19		19		
Max	63		63		
試験開始前の 片頭痛治療薬	有				
	鎮痛薬	207	(87.3)	205	(87.2)
	エルゴタミン製剤	5	(2.1)	5	(2.1)
	その他	22	(9.3)	22	(9.4)
無	22	(9.3)	22	(9.4)	
合併症	有	160	(67.5)	159	(67.7)
	無	77	(32.5)	76	(32.3)
診断名	前兆を伴わない片頭痛	149	(62.9)	148	(63.0)
	前兆を伴う片頭痛	65	(27.4)	64	(27.2)
	前兆を伴わない/伴う片頭痛	23	(9.7)	23	(9.8)
罹病期間	5年未満	36	(15.2)	35	(14.9)
	5年以上10年未満	56	(23.6)	56	(23.8)
	10年以上	145	(61.2)	144	(61.3)
頭痛頻度 (回/月)	1	52	(21.9)	52	(22.1)
	2	87	(36.7)	85	(36.2)
	3	35	(14.8)	35	(14.9)
	4	29	(12.2)	29	(12.3)
	5	18	(7.6)	18	(7.7)
	6	12	(5.1)	12	(5.1)
	8	4	(1.7)	4	(1.7)
頭痛の程度	軽度	12	(5.1)	11	(4.7)
	中等度	159	(67.1)	158	(67.2)
	重度	66	(27.8)	66	(28.1)
頭痛持続時間	4時間未満	17	(7.2)	17	(7.2)
	4時間以上24時間未満	156	(65.8)	155	(66.0)
	24時間以上72時間未満	61	(25.7)	60	(25.5)
	72時間以上	3	(1.3)	3	(1.3)
片頭痛に伴う 随伴症状	悪心	200	(84.4)	199	(84.7)
	嘔吐	107	(45.1)	106	(45.1)
	光過敏	120	(50.6)	119	(50.6)
	音過敏	122	(51.5)	121	(51.5)
緊張型頭痛合併 の有無	有	110	(46.4)	109	(46.4)
	無	127	(53.6)	126	(53.6)

表6 MSQ下位尺度毎スコアの変化

MSQ 下位尺度		N	mean	SD	median	min	max	95%CI LCL	95%CI UCL	t検定 p値
RR	0週	235	63.9	19.67	69	0	100	61.4	66.5	<0.0001
	12週	235	77.1	19.72	80	0	100	74.6	79.6	
RP	0週	235	76.9	21.33	85	0	100	74.2	79.7	<0.0001
	12週	235	87.1	18.41	95	0	100	84.7	89.5	
EF	0週	235	72.0	22.94	80	0	100	69.1	74.9	<0.0001
	12週	235	82.1	18.97	87	0	100	79.7	84.5	

RR : Role Function-Restrictive, RP : Role Function-Preventive, EF : Emotional Function

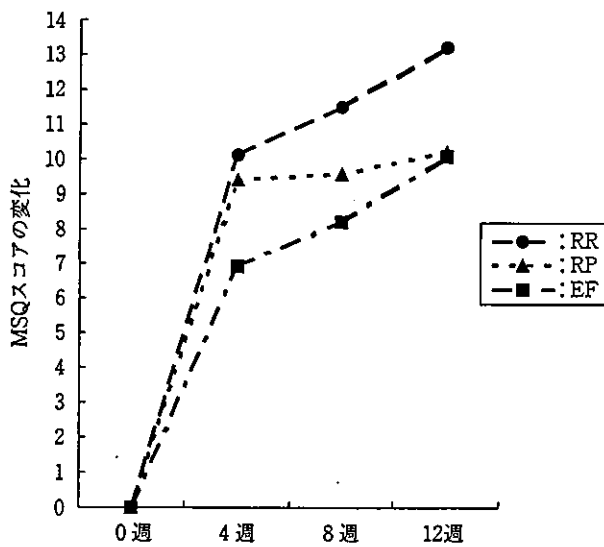


図4 各観察時点におけるMSQスコアの増加度

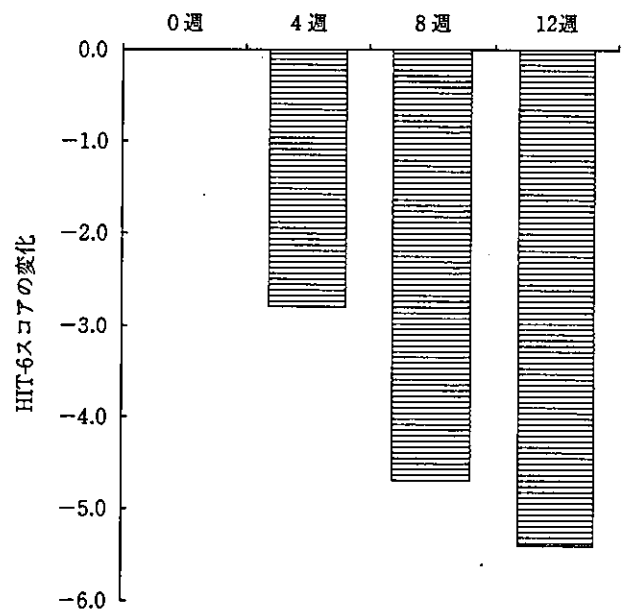


図5 各観察時点におけるHIT-6スコアの減少度

表7 HIT-6スコアの変化

	N	mean	SD	median	min	max	95%CI LCL	95%CI UCL	t検定 p値
0週	235	62.6	5.83	62	40	78	61.9	63.4	<0.0001
12週	235	57.2	8.26	59	36	78	56.1	58.2	

(2) 部分集団の検討 (MSQ)

① 鎮痛薬の使用の有無別検討：0週時および12週時点のMSQスコアの変化(差)を、前治療薬として使用した鎮痛薬(NSAIDsおよびNSAIDs含有製剤)の使用の有無で層別し、表8に示した。12週時において、MSQスコア

は鎮痛薬の有無にかかわらず、いずれの下位尺度においても同程度まで改善が認められた。

② 緊張型頭痛の有無別検討：0週時および12週時のMSQスコアの変化(差)を、合併症としての緊張型頭痛の有無により層別し表9に示した。緊張型頭痛を合併している患者は、合併

表8 鎮痛薬使用の有無別MSQスコアの変化

MSQ 下位尺度	鎮痛薬 使用		N	mean	SD	SE	min	median	max	95%CI LCL	95%CI UCL
RR	有	0週	215	63.9	18.95	1.29	0	69	100	61.3	66.4
		12週	208	77.7	19.92	1.38	0	80	100	74.9	80.4
	無	0週	37	59.7	25.65	4.22	0	66	100	51.1	68.2
		12週	32	75.5	18.23	3.22	29	81	100	69.0	82.1
RP	有	0週	215	76.7	21.34	1.46	0	85	100	73.8	79.5
		12週	208	87.1	18.53	1.28	0	95	100	84.6	89.7
	無	0週	37	73.1	24.67	4.06	0	80	100	64.9	81.3
		12週	32	87.5	16.99	3.00	40	95	100	81.4	93.6
EF	有	0週	215	72.2	22.83	1.56	0	80	100	69.1	75.2
		12週	208	82.3	19.38	1.34	0	87	100	79.6	84.9
	無	0週	37	68.3	23.12	3.80	13	73	100	60.6	76.0
		12週	32	82.5	15.59	2.76	33	87	100	76.9	88.1

RR: Role Function-Restrictive, RP: Role Function-Preventive, EF: Emotional Function

表9 緊張型頭痛の有無別MSQスコアの変化

MSQ 下位尺度	緊張型頭痛 の有無		N	mean	SD	SE	min	median	max	95%CI LCL	95%CI UCL
RR	有	0週	109	61.7	22.01	2.11	0	69	100	57.5	65.8
		12週	109	75.4	21.26	2.04	0	80	100	71.4	79.4
	無	0週	126	65.9	17.25	1.54	6	69	100	62.9	69.0
		12週	126	78.6	18.23	1.62	3	83	100	75.4	81.8
RP	有	0週	109	74.6	23.84	2.28	0	80	100	70.1	79.1
		12週	109	84.8	20.95	2.01	0	95	100	80.8	88.7
	無	0週	126	79.0	18.75	1.67	0	85	100	75.7	82.3
		12週	126	89.1	15.70	1.40	15	95	100	86.4	91.9
EF	有	0週	109	69.9	23.69	2.27	0	73	100	65.4	74.4
		12週	109	80.1	20.31	1.94	0	87	100	76.3	84.0
	無	0週	126	73.8	22.20	1.98	0	80	100	69.9	77.7
		12週	126	83.8	17.64	1.57	13	90	100	80.7	86.9

RR: Role Function-Restrictive, RP: Role Function-Preventive, EF: Emotional Function

していない患者と比較してMSQスコアは低いものの、いずれの下位尺度においても同様な改善傾向が認められた。

(3) 患者満足度および社会生活ができなかった日数
試験開始前に片頭痛治療薬として鎮痛薬を使用していた患者を対象とし、イミグラン[®]錠投与後の満足度を表10に示した。「とても満足」、「満足」、「まあまあ満足」の3項目を合計した“満足した患者の割合”は、効き始めの効果(問1)と効果発現の速さ(問2)では、鎮痛薬使用時には効き始めの効果および効果発現の速さがそれぞれ35.8%、24.5%であったが、イミグラン[®]錠12週投与後では66.7%、59.8%と大きく増加した。片頭痛の痛み(問5)および吐き気への効果に対する満足(問6)では、鎮痛薬使用時には片頭痛の痛みに対する効果、吐き気に対する効果でそれぞれ満足した患者の割合は33.8%、18.2%であったが、イミグラン[®]錠12週投与後には71.4%、51.1%へと増加した。社会生活に戻ることのできる速さ(問7)では、鎮痛薬使用時には満足した患者の割合が21.6%であったが、イミグラン[®]錠12週投与後には65.6%と増加した。

社会生活ができなかった日数は、試験開始時の過去3ヵ月間は4.96日であったが12週時には3.95日に減少した。

(4) 頭痛改善率、頭痛消失率

イミグラン[®]錠の服用2時間および4時間後における頭痛改善度および頭痛消失率を図6に示した。頭痛改善率は2時間後では75.8%(697/919)、4時間後では80.0%(736/920)であった。また、頭痛消失率に関しては中等度または重度の頭痛が消失した割合は2時間後では33.9%(312/919)、4時間後では57.7%(531/920)であった。軽度の頭痛が消失した割合は2時間後では62.7%(272/434)、4時間後では78.0%(341/437)であった。

また、初回のイミグラン[®]錠の効果の不十分で追加のイミグラン[®]錠を服用した場合の頭痛改善率は、2時間後では68.6%(166/242)、4時間後では80.1%(197/246)であった(図7)。

(5) 安全性

本試験期間中において発現した全ての副作用(試験薬と因果関係が否定できない有害事象)の詳細を表11に示した。なお、発現した副作用または有害事象名はMedDRA(ver6.1)による読み替えを行った。

副作用発現症例率は32.5%(77/237例)であった。その主なものは悪心(10.1%)、倦怠感(6.3%)、圧迫感(4.2%)、動悸(3.4%)であった。また重篤な有害事象として「治療のための病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要」に該当するウイルス性髄膜炎が1例(1件)認められたが、試験薬との関連性は否定された。なお、試験期間中に死亡例は認められなかった。

IV 考 察

日常診療の中でも頭痛は最もよく遭遇する疾患の一つであり、その中でも発作性、反復性に生じる片頭痛は日常生活への支障度の高い疾患である。しかしながら本邦では片頭痛が支障度の高い疾患であることが未だ十分に認知されていないという現状があり、片頭痛との診断がつくまでに平均10年を要し、片頭痛患者の多くが必要な治療を受けられていないと感じている¹²⁾。さらに片頭痛が日常生活に影響し社会的に不利だと感じている患者は80%以上も存在する一方、片頭痛に対して職場や学校といった周囲の理解があると感じている患者は28%であると報告¹³⁾されている。片頭痛患者のQOLは関節炎、糖尿病、うつ病と同程度かそれらより悪い状態であるとされる¹³⁾が、特に肉体・精神的役割機能、社会生活機能、痛みや心の健康に関しては他の慢性疾患よりも悪い傾向を示しており、疾患として十分認識されていない事実に加え、日常生活へ多大な支障を与えていることが問題となっている。また片頭痛患者は頭痛発作中はもちろん、いつ生じるか分からない片頭痛発作に対する不安感から頭痛発作間欠期にも健常人と比較して有意なQOLの低下が確認されている¹⁴⁾¹⁵⁾。

頭痛による症状は自覚症状を主体とすることから、頭痛患者のQOLおよび満足度を治療の指標とし、患者参加型医療を実践していくことは極めて重要なことである。しかしながら、本邦において片頭痛患者のQOLを検討した報告は少ないことから、片頭痛患者のHRQOLの改善を検討する目的でGCPおよびGPMSPに準拠した、市販後臨床試験を計画した。

本試験の主要評価項目であるMSQの下位尺度(RR, RP, EF)ごとの変化(差)は、図4、表6に示したとおり12週間の試験期間終了後に全ての

表10 鎮痛薬およびイミグラン®錠投与の満足度

問 番 号	区 分	薬 剤	Total N	満足した患者の割合			満足しなかった患者の割合			
				とても満足 N %	満 足 N %	まあまあ満足 N %	どちらでもない N %	多少不満 N %	不 満 N %	とても不満 N %
1	効き始めの効果	鎮痛薬	204	2 (1.0)	17 (8.3)	54 (26.5)	31 (15.2)	46 (22.5)	31 (15.2)	23 (11.3)
		イミグラン®錠	189	10 (5.3)	40 (21.2)	76 (40.2)	23 (12.2)	27 (14.3)	8 (4.2)	5 (2.6)
2	効果発現の速さ	鎮痛薬	204	1 (0.5)	13 (6.4)	36 (17.6)	31 (15.2)	63 (30.9)	37 (18.1)	23 (11.3)
		イミグラン®錠	189	9 (4.8)	37 (19.6)	67 (35.4)	22 (11.6)	36 (19.0)	13 (6.9)	5 (2.6)
3	飲みやすさ	鎮痛薬	204	9 (4.4)	59 (28.9)	59 (28.9)	60 (29.4)	7 (3.4)	10 (4.9)	0 (0.0)
		イミグラン®錠	188	50 (26.6)	84 (44.7)	31 (16.5)	20 (10.6)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	服用量	鎮痛薬	204	8 (3.9)	38 (18.6)	43 (21.1)	70 (34.3)	20 (9.8)	14 (6.9)	11 (5.4)
		イミグラン®錠	189	21 (11.1)	65 (34.4)	47 (24.9)	37 (19.6)	11 (5.8)	7 (3.7)	1 (0.5)
5	片頭痛の痛みに 対する効果	鎮痛薬	204	4 (2.0)	16 (7.8)	49 (24.0)	20 (9.8)	45 (22.1)	43 (21.1)	27 (13.2)
		イミグラン®錠	189	22 (11.6)	60 (31.7)	53 (28.0)	16 (8.5)	22 (11.6)	12 (6.3)	4 (2.1)
6	吐き気に対する 効果	鎮痛薬	192	1 (0.5)	13 (6.8)	21 (10.9)	73 (38.0)	30 (15.6)	37 (19.3)	17 (8.9)
		イミグラン®錠	174	9 (5.2)	45 (25.9)	35 (20.1)	60 (34.5)	11 (6.3)	11 (6.3)	3 (1.7)
7	社会生活に戻るこ とのできる速さ	鎮痛薬	204	2 (1.0)	13 (6.4)	29 (14.2)	35 (17.2)	61 (29.9)	43 (21.1)	21 (10.3)
		イミグラン®錠	189	13 (6.9)	36 (19.0)	75 (39.7)	25 (13.2)	24 (12.7)	12 (6.3)	4 (2.1)
8	総合的な効果	鎮痛薬	204	3 (1.5)	14 (6.9)	52 (25.5)	26 (12.7)	44 (21.6)	42 (20.6)	23 (11.3)
		イミグラン®錠	189	12 (6.3)	63 (33.3)	59 (31.2)	28 (14.8)	15 (7.9)	9 (4.8)	3 (1.6)

MSQの下位尺度において0週時と比較して有意に改善した ($p < 0.0001$)。米国にて実施されたMSQを用いた臨床試験においても臨床試験開始12週後には同様な改善 (RR: +8.3, RP: +5.6, EF: +10.1) が報告されており¹⁶⁾、本邦においても片頭痛患者における日常生活への支障や感情面で、海外と同様に改善されていることが推察された。本試験では患者一人当たり平均8.3錠のイミグラン®錠が服用されたが、図4に示したように、イミグラン®錠を片頭痛発現時に使用することで4週時よりMSQスコアの改善が確認されており、12週時には更なるMSQスコアの改善が確認された。片頭痛患者はイミグラン®錠による治療を通して自身の片頭痛をコントロールできるという自信が付き、より一層QOLが改善される可能性が報告されていることから⁴⁾、QOLの改善には片頭痛に特異的な治療薬を使用することが重要であると示唆された。

試験開始前の鎮痛薬使用の有無によりMSQスコアについて層別解析を行った結果、前治療として鎮痛薬を使用していた患者においても、12週後には前

治療として鎮痛薬を使用していない患者と同様、高いスコアの改善がみられた (表8)。この結果から、鎮痛薬中心の治療では十分なQOL改善効果が得られておらず、イミグラン®錠による治療に切り替えることにより十分なQOLの改善が得られることが示された。また、緊張型頭痛の合併の有無によりMSQスコアのサブグループ解析を行った結果、片頭痛に緊張型頭痛を合併している患者においても緊張型頭痛を合併していない患者と同様のMSQスコアの増加を示し (表9)、イミグラン®錠の片頭痛に対する効果は緊張型頭痛の有無によらず有効であることが示された。

次に、HIT-6の成績は図5、表7に示したように、0週時に比較して12週時にはHIT-6スコアの減少が確認され、頭痛による日常生活への支障度の改善に有意差が認められた ($p < 0.0001$)。HIT-6スコアは12週時で5.4点減少しており、表12に示したように「日常生活に支障なし、ほとんどなし」および「軽度の支障」の患者の割合に着目してみると、0週時にそれぞれ1.3%、6.4%であったものが12週時には

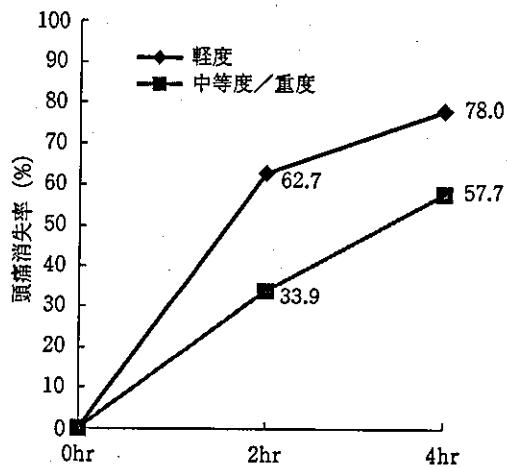
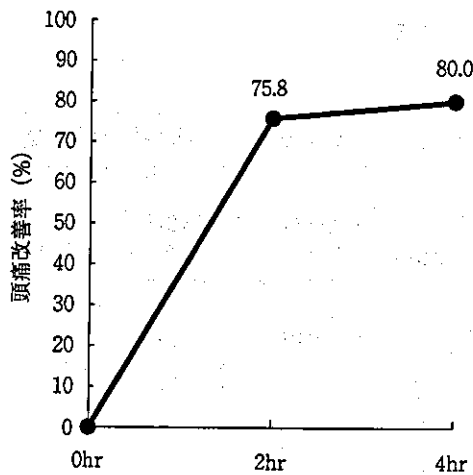


図6 頭痛改善率 (上) および頭痛消失率 (下)

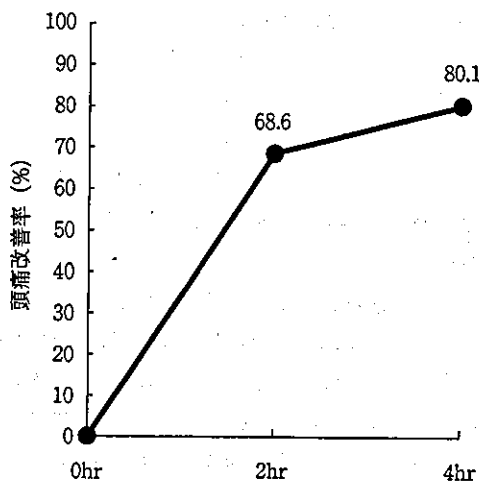


図7 イミグラン®錠追加服用時の頭痛改善率

13.6%, 20.9%に増加しており, 頭痛が仕事や家事, 学校生活や人付き合いなどの日常生活に支障をきたすことが少なくなったことが推察された。

MSQの各下位尺度とHIT-6の相関をピアソンの相関係数で検討した結果(表13)では, 0週時に(RR=-0.68, RP=-0.63, EF=-0.66), 12週時に(RR=-0.74, RP=-0.65, EF=-0.69)と, 欧州のガイドラインの基準¹⁷⁾を満たす良好な相関関係が得られた。海外においては既にHIT-6スコアと国際頭痛学会の診断基準との関連を検討するための大規模臨床試験が実施され, HIT-6のスコアが高いほど片頭痛である可能性が高いとの結果が得られており¹⁸⁾, プライマリーケアにおける片頭痛診断の際のサポートツールとしての利用が提起されている。プライマリーケアを受診する慢性頭痛患者において, 片頭痛以外と診断された74%を対象に国際頭痛学会の定めるIHS診断基準に従って再度判定すると, IHS診断基準に1項目該当合致しない片頭痛の疑いを含め, 79%の患者が片頭痛であったとの結果が得られている。このようにプライマリーケアで片頭痛と診断されていない症例が多い理由として, 片頭痛患者の多くに肩や首のこりがみられるため緊張型頭痛と判断されたり, 両側性の痛み, 非拍動性の痛みがあるため片頭痛と診断されないことがあげられている¹⁹⁾。また, 患者が自ら日常生活の支障度について医師に説明するケースは全体の3分の1と少数である²⁰⁾。したがって, 他の慢性頭痛と共通する症状に惑わされずに片頭痛を的確に診断するためには, エピソード的な(繰り返し起こる)頭痛により日常生活に支障をきたしていれば片頭痛を疑い積極的に問診を進めていくことが重要である。このため, 患者と医師とのコミュニケーションは非常に重要であり, 使用に際しても約75%の患者が1分以内に回答可能である¹⁰⁾簡便なHIT-6が, 患者の視点に立った治療の一助となることが期待される。

本試験ではHealth Outcomeに関する成績のみでなく, 有効性としてイミグラン®錠服用2時間および4時間後の頭痛改善率および頭痛消失率を併せて検討した。頭痛の改善および頭痛の消失に関する結果は図6に示したとおりで, イミグラン®錠服用2時間後には75.8%, 4時間後には80.0%と高い頭痛の改善率がみられた。本結果はイミグラン®錠承認申請時の頭痛改善度²¹⁾が治験薬服用4時間後(主要評価項目)で71.4%であったことより, イミグラ

表11. MedDRA分類別副作用発現症例数

器官分類 (SOC)	副作用名 (PT)	N	%
心臓障害	動悸	8	(3.4)
胃腸障害	腹部膨満	1	(0.4)
	腹痛	1	(0.4)
	上腹部痛	2	(0.8)
	下痢	2	(0.8)
	消化不良	1	(0.4)
	変色便	1	(0.4)
	胃潰瘍	1	(0.4)
	悪心	24	(10.1)
	口腔内痛	1	(0.4)
	胃不快感	1	(0.4)
	嘔吐	3	(1.3)
全身障害および投与局所様態	無力症	4	(1.7)
	胸部不快感	5	(2.1)
	胸痛	6	(2.5)
	異常感	2	(0.8)
	熱感	3	(1.3)
	倦怠感	15	(6.3)
	発熱	1	(0.4)
	圧迫感	10	(4.2)
口渇	1	(0.4)	
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	3	(1.3)
	背部痛	1	(0.4)
	筋痛	1	(0.4)
	頸部痛	3	(1.3)
	重感	3	(1.3)
	筋緊張	2	(0.8)
	四肢不快感	1	(0.4)
神経系障害	浮動性めまい	6	(2.5)
	異常感覚	1	(0.4)
	頭痛	3	(1.3)
	感覚減退	3	(1.3)
	傾眠	7	(3.0)
腎および尿路障害	頻尿	2	(0.8)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	呼吸困難	1	(0.4)
	咽喉頭疼痛	1	(0.4)
	咽喉絞扼感	1	(0.4)
	あくび	1	(0.4)
	鼻粘膜障害	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害	発疹	1	(0.4)
血管障害	潮紅	1	(0.4)
副作用発現症例数		77	(32.5)

表12 HIT-6スコア分類とその人数の推移 (人)

HIT-6スコア分類		0週	4週	8週	12週
重度の支障	(60点以上)	179	129	111	111
中等度の支障	(56点~59点)	38	59	47	43
軽度の支障	(50点~55点)	15	30	51	49
日常生活に支障なし、ほとんどなし	(49点以下)	3	14	26	32
合 計 (N)		235	232	235	235

表13 MSQ各下位尺度毎のスコアとHIT-6スコアの相関
(ピアソンの相関係数)

	0週時	12週時
RR	-0.68	-0.74
RP	-0.63	-0.65
EF	-0.66	-0.69

RR: Role Function-Restrictive, RP: Role Function-Preventive,
EF: Emotional Function

ン®錠の継続的な服用においても承認申請時と同程度以上の結果が得られた。また、片頭痛患者が頭痛治療に最も望むものは頭痛の完全な消失（ペインフリー）であると報告されている²²⁾ことより、頭痛の消失率は片頭痛患者にとって重要な指標となる。本試験において、中等度/重度からの頭痛消失率は、2時間後、4時間後にはそれぞれ33.9%、57.7%であった。一方、片頭痛が軽度であるうちに服用した際の頭痛消失率は2時間後、4時間後にはそれぞれ62.7%、78.0%と中等度/重度からの服用に比較して高い頭痛消失率を示した。これは、イミグラン®錠を片頭痛が中等度/重度の状態でも本薬剤の効果は発揮されるが、片頭痛が軽度の状態のうちに服用することがより効果的であるためだと考えられた。

試験開始前に片頭痛治療薬として鎮痛薬を使用していた患者を対象に、イミグラン®錠に切り替えた際の患者満足度を表10に示した。「とても満足」、「満足」、「まあまあ満足」の3項目を合計したものを「満足した患者の割合」として検討を行った。問2の効果発現の速さに関して満足した患者の割合は24.5%から59.8%に、問5の片頭痛の痛みに対する効果に関して満足した患者の割合は33.8%から

71.4%といずれも2倍以上の増加を示し、頭痛改善率および消失率に表される片頭痛の痛みの軽減を裏付けるものと考えられた。また、問7の社会生活に戻ることでできる速さへの満足度の割合は21.6%から65.6%と3倍以上の増加を示し、片頭痛症状の改善が患者の社会生活に良好な影響を与えていることが推察され、イミグラン®錠がHRQOLと患者の社会生活の双方に著明な改善をもたらしたものと考えられた。

近年、片頭痛の病態に感覚の過敏状態を表すアロディニア (allodynia: pain sensitization) の果たす役割が注目され、トリプタン製剤の効果とアロディニアの関係、痛みの感受性の問題が頭痛の病態の中で大きな役割を果たしている可能性が指摘されている²³⁾。本試験にて頭痛が発現してからイミグラン®錠を服用するまでの時間を図8に示した。イミグラン®錠を服用するまでの時間が15分以下であった割合は29.2%と3割に満たなかったが、1時間を超えてイミグラン®錠を服用した割合は42.3%と最も多く、自身の頭痛の様子を見ながら服用するという傾向がみられた。アロディニアが発現する前、すなわち片頭痛発現早期に痛みを抑えることができれば痛みの連鎖反応を制御することができ、患者の望む頭

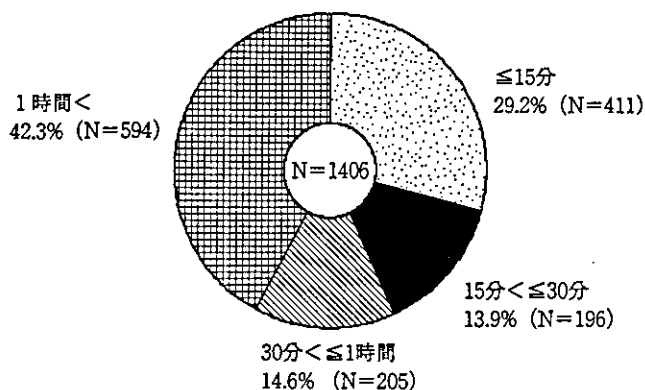


図8 頭痛発現から服薬までの時間

痛消失効果を得ることができると報告されている^{24) 25)}。本試験においても、前述したように、軽度で服薬した際の頭痛消失率は、中等度/重度に悪化してから服薬した際に比べて高い値を示したことは、この結果を裏付けるものと考えられる。臨床的に治療効果を最大限に発揮させるためにも、早期服薬を含めた適切な患者指導が重要となると考えられる。

表11に示したとおり、副作用発現症例率は32.5%であり、その主な事象は、悪心(10.1%)、倦怠感(6.3%)、圧迫感(4.2%)、動悸(3.4%)であった。本試験でみられた副作用はいずれも承認申請時の副作用と同様のものではあった。悪心は本剤の服用後に発現していることから本剤の副作用として挙げられたが、表5に示したように片頭痛の随伴症状として悪心が多いことから、これらが随伴症状であった可能性もあると考えられた。また圧迫感はその多くが肩や頸部の圧迫感であり、これらに関しても片頭痛の随伴症状や緊張型頭痛に伴うものであった可能性も考えられた。トリプタン製剤に特有の副作用と考えられている胸部不快感および胸痛についての副作用発現症例率は本試験ではそれぞれ2.1%、2.5%であったが、承認申請時ではそれぞれ0.7%、1.3%であった。本試験では承認申請時のように単回のみの服用ではなく、12週間の試験期間中平均8.3錠を服用しているが、複数回の服用で1度でも副作用の発現した患者は副作用発現症例数に組み込まれていることが副作用発現症例率に影響していると考えられた。他のトリプタン製剤の添付文書^{26)~28)}においても、胸部症状については1~4%とイミグラン®錠と同程度の発現頻度が報告されており、本

試験での発現率は臨床的に問題となるものではないと考えられた。

以上より、イミグラン®錠の継続的な投与により頭痛の改善・消失効果が得られるのみではなく、片頭痛によって低下したHRQOLの改善および高い患者満足度が得られることが確認され、イミグラン®錠はHRQOLの向上に対して有用性を発揮し、継続使用に対する安全性についても良好な薬剤であると考えられた。また、HIT-6は片頭痛患者が定期的に自身の片頭痛による日常生活への支障度を測定するためのツールとして優れ、医師が片頭痛患者の視点に立った治療を行うための一助となると考えられた。

まとめ

本試験は片頭痛患者のHRQOL改善を目的とした多施設共同臨床試験であり、以下のことが確認された。

- ・イミグラン®錠投与によりMSQスコアは有意に改善($p < 0.0001$)し、日常役割機能の制限、日常役割機能の妨害、感情的機能の全ての尺度においてHRQOLが向上する。

- ・イミグラン®錠投与によりHIT-6スコアは有意に改善($p < 0.0001$)し、片頭痛患者の仕事や家庭、学校や社会生活に対する支障度が改善される。

- ・鎮痛薬中心の片頭痛治療からイミグラン®錠による治療に切り替えた場合、HRQOLは十分に改善される。

- ・鎮痛薬と比較してイミグラン®錠は高い患者満足度が確認され、特に片頭痛の痛みに対する効果、社会生活に戻ることのできる速さはそれぞれ71.4%、65.6%の患者において満足を示した。

- ・イミグラン®錠の服用による頭痛改善率は、服用2時間後、4時間後にそれぞれ75.8%、80.0%、頭痛消失率(中等度/重度)は2時間後、4時間後にそれぞれ33.9%、57.7%である。

- ・HIT-6スコアはMSQスコアと十分な相関(ピアソンの相関係数： $-0.63 \sim -0.74$)を示し、また使用に際して簡便であることから、HIT-6は定期的に片頭痛患者の日常生活の支障度を測定するツールとして優れていると考えられた。

- ・イミグラン®錠は継続的に服用する際においても安全性は良好である。

謝 辞

本試験に御参画頂いた試験責任医師, 分担医師, 試験コーディネーター他医療関係者の方々, 並びに試験依頼者であるグラクソ・スミスクライン株式会社の関係者の方々に厚く御礼申し述べたい。

文 献

- 1) Sakai, F., Igarashi, H. : Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. *Cephalalgia* 17 : 15-22, 1997.
- 2) Igarashi, H., Sakai, F. : Current status of diagnosis and treatment of migraine headache in Japanese women. *Headache Care*, 1 (3) : 207-213, 2004.
- 3) Gross, M.L.P., Dowson, A.J., Deavy, L., et al. : Impact of oral sumatriptan 50mg on work productivity and quality of life in migraineurs. *Brit J Med Econ*, 10 : 231-246, 1996.
- 4) Jhingran, P., Cady, R. K., Rubino, J., et al. : Improvements in health-related quality of life with sumatriptan treatment for migraine : *J Fam Pract* 42 : 36-42, 1996.
- 5) Munshet, G. R., Miller. D., Clements. B., et al. : Impact of sumatriptan on workplace productivity, nonwork activities, and health-related quality of life among hospital employees with migraine. *Headache*, 36 : 137-143, 1996.
- 6) Jhingran. P., Osterhaus. J. T., Miller. D. W., et al. : Development and validation of the migraine-specific quality of life questionnaire. *Headache*, 38 : 295-302, 1998.
- 7) 坂井文彦, 福内靖男, 岩田誠, 他 : 日本語版片頭痛用 quality of life 調査書の信頼性と妥当性の検討, *神経治療*, 21 : 449-458, 2004.
- 8) Bayliss, M.S., Batenhorst, A.S. : The HIT-6 a user's guide : *Quality Metric Incorporated*, June 2002.
- 9) International Headache Society : *Cephalalgia* 8 (Suppl 7), 9, 12-17, 19-17, 75-92, 1988.
- 10) 坂井文彦, 福内靖男, 岩田誠, 他 : 日本語版 Headache Impact Test (HIT-6) の信頼性の検討, *臨床医薬*, 20 (10) : 1045-1054, 2004.
- 11) 濱田潤一, 清水俊彦, 福内靖男, 他 : 日本語版片頭痛用 quality of life 調査書の言語的妥当性の検討, *神経治療*, 21 : 443-447, 2004.
- 12) 片頭痛の具体的な医療手順に関する調査 : 研究平成15年度総括・分担研究報告書, 2004.
- 13) Osterhaus, J. T., Townsend, R. J., Gandek, B., et al. : Measuring the functional status and well-being of patients with migraine headache. *Headache*, 34 : 337-343, 1994.
- 14) 竹島多賀夫, 森望美, 粟木悦子, 他 : 慢性頭痛患者の Quality of life (QOL) 第2報. *日本頭痛学会誌* 26 (1) : 12-14, 1999.
- 15) Terwindt, G. M., Ferrari, M. D., Tjhuis, M., et al. : The impact of migraine on quality of life in the general population-The GEM study. *Neurology*, 55 : 624-629, 2000.
- 16) Lofland, J. H., Johnson, N. E., Batenhorst, A. S., et al. : Changes in resource use and outcomes for patients with migraine treated with sumatriptan : *Arch Intern Med*, 159 : 857-863, 1999.
- 17) Chassany, O., Sagnier, P., Marquis, P., et al. : Patient-reported outcomes : The example of health-related quality of life : *Drug Information Journal*, 36 : 209-238, 2002.
- 18) Dowson, A., Dahlof, C., Tepper, S., et al. : Prevalence and diagnosis of migraine in a primary care setting. Poster presented at, The 14th Migraine Trust International Symposium, 2002.
- 19) 竹島多賀夫, 五十嵐久佳 : 片頭痛症状の訴え方. *診断と治療*, 92 (6) : 1075-1080, 2004.
- 20) Holmes, W. F., MacGregor, E. A., Sawyer, J.P.C., et al. : Information about migraine disability influences physicians' perceptions of illness severity and treatment needs : *Headache*, 41 : 343-350, 2001.
- 21) 坂井文彦, 岩田誠, 松本清, 他 : コハク酸スマトリプタン錠 (GW102) の後期第II相臨床試験, *臨床医薬*, 17 (8) : 1163-1187, 2001.
- 22) Leinisch-Dahlke, E., Akova-Öztürk, E., Bertheau, U. et al. : Patient preference in clinical trials for headache medication : *Cephalalgia* 24 : 347-355, 2004.
- 23) 坂井文彦 : 頭痛の診断と治療最新 Version, *Medical ASAHI*, Sep. : 65-69, 2004.
- 24) Burstein, R., Yarnitsky, D., Goor-Aryeh, I., et al. : An association between migraine and cutaneous allodynia, *Ann Neurol*, 47 : 614-624, 2000.

- 25) Burstein, R., Cutrer, M.F., Yarnitsky, D., et al. : The development of cutaneous allodynia during a migraine attack, *Brain*, 123 : 1703-1709, 2000.
- 26) Zolmitriptan (Zomig) US Pis.
- 27) Rizatriptan (Maxalt) US Pis.
- 28) Eletriptan (RELPAX) US Pis.