

がって、問1～7, 10, 11は下位尺度RR (妨害), 問9は下位尺度RP (制限), そして問13～16は下位尺度EF (感情) に帰着することが示され、MSQの因子構造を表示することができた。しかし、問8は下位尺度RRおよびRPの両方に帰着することが示されたが、RRの方が本来の仮想の下位尺度であるRPより高い因子負荷量を示した。なお、問12ではいずれの下位尺度にも帰着せず、共通性も0.199と他の質問項目よりきわめて低かった。また、日本人の片頭痛患者のHRQoLを評価するための、各下位尺度の因子寄与および因子寄与率を示すことができた。

さらに、大橋<sup>10)</sup>らが提案しているとおりの自由度の高いプロマックス回転 (因子パターン) を試みたところ、Table 5に示すとおりのプロマックス回転後に各下位尺度における帰着する因子負荷量から、ほぼバリマックス回転の結果を支持する結果が得られた。なお、問8については、バリマックス回転の結果とは逆に本来の仮想の下位尺度であるRPの方が、RRより高い因子負荷量を示した。また、各因子間には0.4以上の正相関が示された。

#### d. 日本語版MSQ ver. 2.1の作成

以上の結果を受けて筆者らは、暫定日本語版MSQ (オリジナル版ver. 2.0に相当) から下位尺度RP (制限) に帰着する問12 (過去4週間に、片頭痛のため、人とのつきあいや家族との活動を遠慮したほうが良いと感じたことがありますか?) を削除し、さらにオリジナル版MSQ ver. 2.1との調和を図るためにEF (感情) に帰着する問13 (過去4週間に、片頭痛のため、うんざりした気分や欲求不満を感じたことがありますか?) を削除し、片頭痛患者のHRQoL評価尺度として合計14問からなる日本語版MSQ ver. 2.1を完成させた (Fig. 2)。

## 考 察

過去において片頭痛患者のHRQoLを測定する場合、計量心理学的に検討が行われた評価尺度が少なかった。そのため、筆者らは濱田<sup>9)</sup>が別稿で述べているとおりの各HRQoL評価尺度の中で最も優れていると考えられるMSQを選定し、日本語版の作成に着手した。

今回本研究で用いた計量心理学的特性を検証するための手法は、海外において広く認知され非常に汎用されている適切な方法である。その詳細な説明は専門書<sup>14, 15)</sup>に譲る。

本研究において信頼性を検証する中で、下位尺度RP (制限) の $\alpha$ 係数は、内的信頼性を評価するうえで欧州のガイドライン<sup>14)</sup>が理想としている基準値を下回った。これは、問12のバラツキの大きさが原因であると推測

された。そのため、問12を除いて $\alpha$ 係数を再計算したところ、基準値を超える理想的な値が得られた。したがって、RPの質問として問12を除く必要があると考えた。

また、妥当性を検証する中でSF-36の二つのサマリースコアと軽～中等度の相関性が認められたことから、暫定日本語版MSQの基準関連妥当性が検証された。さらに、MSQの三つの下位尺度はいずれもPCS (身体) よりもMCS (精神) と高い相関性を示したことから、片頭痛発作は患者にとって身体的な苦痛よりも、起こりくる発作に対する心理的な不安が大変な苦痛になっているのではないかと推測した。

multitrait/multi-item matrix method法を用いて各質問と下位尺度との相関性を検討したが、問12を除いていずれの質問もそれが帰着するとされている下位尺度とは最も高い負の相関を示し、また帰着しないとされている下位尺度とはそれより低い相関性を示していることから、暫定日本語版MSQの収束・弁別妥当性が検証された。問12については前述の信頼性の検証の際も、その削除の必要性が示唆されたが、収束・弁別妥当性の検証においても、いずれの下位尺度とも相関を示さなかったことから、問12は下位尺度RPから除く必要性が裏づけられた。なお、この結果は米国においてMSQ ver. 2.1の計量心理学的特性の検証<sup>9)</sup>が行われたときと同様であり、日本語版においてもオリジナル版 (アメリカ英語) と同様に問12は、下位尺度RPから除かれる必要があることが実証された。

さらにバリマックス回転およびプロマックス回転による因子分析の結果、MSQの質問の配置の仕方、およびそれに基づいて質問と下位尺度との関係など因子構造および因子パターンが明らかとなったことから、因子妥当性が検証された。また、因子分析の結果からも、問12は下位尺度RPから除かれる必要があることが実証された。しかし、問8は下位尺度RR (妨害) とRPの両方において高い因子負荷量を示し、さらに問10および11はRRにおいて高い因子負荷量を示したことから、帰着すると考えられていた仮想の下位尺度RPと高い相関を示さなかった。この結果は、他言語版MSQによるHRQoL評価では認められなかった傾向であることから、日本人のRPに対する解釈の仕方に特徴があると考え、今後さらに検討を行う必要があることが示唆された。なお、因子妥当性の検証はオリジナル版においても行われ、その結果<sup>9)</sup>はver. 1.0からver. 2.0に変更する際に参考にされている。

以上のとおり、暫定日本語版MSQ (オリジナル版ver. 2.0に相当) の計量心理学的特性の検証を試み、そ

して同時に海外の質問票と調和のとれたMSQ ver. 2.1を完成させた。MSQ ver. 2.1を片頭痛治療へどのように取り入れていくか、今後の課題であると考え。前述のとおり2000～2003年にわたって多くのtriptan製剤が治療に使えるようになり、患者にとって福音がもたらされたが、EBM (evidence-based medicine) 評価の根幹となるHRQoLを評価指標とした薬剤の評価が本邦では十分に行われていない。一方海外では1995～1997年にかけてHRQoLを評価指標としたsumatriptan製剤の評価研究<sup>6, 15, 16)</sup>が盛んに行われており、エルゴタミン製剤やNSAIDsのような既存の治療に比べて統計学的有意に患者のHRQoLが改善したと報告されている。そのため、本邦においてもHRQoLを評価指標としたtriptan製剤の評価研究の実施が課題となることから、MSQ ver. 2.1の完成は片頭痛研究にとっても意義があると考え。

## 結 論

日本語版MSQ ver. 2.1は、日本人における計量心理学的特性に優れた、片頭痛に特異的なHRQoL評価尺度であると考え。さらに、それは日本の片頭痛患者のHRQoLを測定する評価尺度として、オリジナル版(アメリカ英語)と同様に有用であることが確認された。今後、日本においてそれを使った数多くの研究が行われることで片頭痛の診断・治療の一助となれば、本研究も大変意義深いものであると考え。

謝辞：本稿を終えるに当たり、日本語版SF-36 ver. 1.2をご提供頂いた京都大学大学院医学研究科教授 福原俊一先生に深謝いたします。また、本研究にご協力いただいたコアメッド株式会社および株式会社アイ・エス・イーに感謝いたします。

研究助成：本研究は、グラクソ・スミスクライン株式会社からの助成を受け、日本語版MSQ作成委員会が実施したものである。

## 文 献

- 1) Jhingran P, Osterhaus JT, Miller DW et al : Development and validation of the migraine-specific quality of life questionnaire. *Headache* 38 : 295-302, 1998
- 2) Jhingran P, Davis SM, LaVange LM et al : MSQ : migraine-specific quality-of-life questionnaire —further investigation of the factor structure. *Pharmacoeconomics* 13 : 707-717, 1998
- 3) Pathak DS et al : Evaluation of the migraine-specific quality of life questionnaire (MSQ version 2.0) using confirmatory factor analysis (abstr). *Quality of Life Research* 7 : 647, 1998
- 4) Sakai F, Igarashi H : Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. *Cephalalgia* 17 : 15-22, 1997
- 5) Murray CJL, Lopez AD : Resinal patterns of disability-free life expectancy and disability-adjusted life expectancy : Global burden of disease study. *Lancet* 349 : 1347-1352, 1997
- 6) 濱田潤一, 清水利彦, 福内靖男ほか : 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 (in press)
- 7) 福原俊一, 鈴鴨よしみ, 尾藤誠司 : 日本語版SF-36 (ver.1.2). SF-36日本語版マニュアル version 1.2 (福原俊一ほか編, 黒川 清 監), (財)パブリックヘルスリサーチセンター, 東京, 2001, p127-131
- 8) 福原俊一, 鈴鴨よしみ, 尾藤誠司 : SF-36のサマリースコアについて. SF-36日本語版マニュアル version 1.2 (福原俊一ほか編, 黒川 清 監), (財)パブリックヘルスリサーチセンター, 東京, 2001, p81-89
- 9) Martin BC, Pathak DS, Sharfman MI et al : Validity and reliability of the migraine-specific quality of life questionnaire (MSQ version 2.1). *Headache* 40 : 204-215, 2000
- 10) Jhingran P, Cady RK, Rubino J et al : Improvements in health-related quality of life with sumatriptan treatment for migraine. *J Fam Pract* 42 : 36-42, 1996
- 11) Chassany O, Sagnier P, Marquis P et al for the European regulatory issues on quality of life assessment group : patient-reported outcomes : the example of health-related quality of life- European guidance document for the improved integration of health-related quality of life assessment in the drug regulatory process. *Drug Information Journal* 36 : 209-238, 2002
- 12) 大橋靖雄, 森田智視 : QOLの統計学的評価. 臨床のためのQOL評価ハンドブック (池上直己, 福原俊一, 下妻晃次郎ほか編), 医学書院, 2001, p19-29
- 13) 折笠秀樹 : QOL評価研究に必要な統計学の知識. 科学的にQOLを評価するには, QOL評価法マニュアル (萬代 隆 監), ミクス, 2001, p34-55
- 14) 鈴鴨よしみ, 熊野宏昭 : QOL測定理論. 計量心理学. 臨床のためのQOL評価ハンドブック (池上直己, 福原俊一, 下妻晃次郎ほか編), 医学書院, 2001, p8-13
- 15) Adelman JU, Sharfman M, Johnson R et al : Impact of oral sumatriptan on workplace productivity, health-related quality of life, healthcare use, and patient satisfaction with medication in nurses with migraine. *Am J Man Care* 2 : 1407-1416, 1996

16) Mushet GR, Miller DW, Clements B et al : Impact of sumatriptan on workplace productivity, non-work activities, and health-related quality of life

among hospital employees with migraine. *Headache* 36 : 137-143, 1996

## Reliability and Validity of Japanese Version of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire

Committee on developing the Japanese version of the MSQ

Fumihiko SAKAI<sup>1)</sup>, Yasuo FUKUUCHI<sup>2,6)</sup>, Makoto IWATA<sup>3)</sup>, Shuzo NISHIMURA<sup>4)</sup>, Junichi HAMADA<sup>2)</sup>, Norihiro SUZUKI<sup>1)</sup>, Hisaka IGARASHI<sup>1)</sup>, Toshihiko SHIMIZU<sup>3)</sup>, Shiori HASHIMOTO<sup>3)</sup>, Atsuko MOCHIZUKI<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Medicine (Neurology), Kitasato University

<sup>2)</sup> Department of Medicine, Keio University

<sup>3)</sup> Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University

<sup>4)</sup> Graduate School of Economics, Kyoto University

<sup>6)</sup> Current : Ashikaga Red Cross Hospital

We commenced the development of a Japanese version of the "Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ)," a disease-specific HRQoL (health-related quality of life) instrument which has been used widely overseas. Firstly, in 1999, we completed a provisional Japanese version of the MSQ by linguistically evaluating its content and face validity. Furthermore, in order to evaluate psychometric properties (reliability, and validity ; criterion-based validity, convergent/discriminant validity, and factor validity) of the provisional Japanese version of the MSQ, we performed a survey on patients (who had migraine with or without aura in accordance with the diagnostic criteria established by the International Headache Society) using a self-administered approach. For ethical considerations, the ethics committee at each participating institution appraised the upcoming study and written consent for enrollment from each eligible candidate into the study was obtained. On 147 analysable patients (17 male and 130 female subjects with a mean age of  $42.2 \pm 12.8$  yrs), the psychometric properties of

the MSQ were statistically validated. Evaluation of reliability revealed that of the three domains, two (i.e. role function-restrictive ; RR and emotional function ; EF) gave satisfactory values for the internal consistency reliability coefficient (Cronbach's alpha coefficient : 0.7 or higher). Evaluation of the criterion-based validity using the MOS (Medical Outcomes Study) 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) as a reference standard indicated an almost ideal correlation (criterion : 0.4-0.7) with a mental component summary of the SF-36. Evaluation of convergent/discriminant validity and factor validity revealed that except for Item 12, the remaining 15 items showed an ideal correlation with each of the three domains (i.e. RR, role function-preventive ; RP, EF) of which each item should consist. On the basis of the aforementioned results and with the aim at promoting harmonization with the original version, we completed the Japanese MSQ ver. 2.1. It was also confirmed that the MSQ as an HRQoL instrument in Japanese patients with migraine is equally useful as the original English version.

片頭痛患者におけるイミグラン®錠  
(コハク酸スマトリプタン)の健康関連QOL改善の検討  
＜市販後臨床試験＞

Improvement of HRQOL by Imigran® Tablet  
(sumatriptan succinate) in Patients with Migraine

坂井 文彦<sup>1)\*</sup> 岩田 誠<sup>2)\*</sup> 福内 靖男<sup>3)\*\*</sup> 陶山 和明<sup>4)</sup>  
元山 英勝<sup>4)</sup> 井尻 章悟<sup>4)</sup> 植地 泰之<sup>4)</sup> 永田 傳<sup>4)</sup>

An open-label, multi-center study was conducted in migraine patients receiving Imigran® Tablet (sumatriptan succinate) to investigate the Health-related quality of life (HRQOL) using the Japanese version of the Migraine-specific Quality of Life Questionnaire (MSQ). The number of the Health Outcome Population (HOP) was 235. The three subscales, Role Function-Restrictive (RR), Role Function-Preventive (RP) and Emotional Function (EF), which are the primary endpoints, showed significant improvement after 12 weeks of Imigran® Tablet administration, shown as RR: +13.2, RP: +10.2 and EF: +10.1, compared with baseline ( $p < 0.0001$ ). Also the scores of the Headache Impact Test (HIT), paper version (HIT-6), showed significant improvement after 12 weeks of Imigran® Tablet administration compared with baseline ( $p < 0.0001$ ). The rate of improvement of headache was high; 75.8% after 2 hours of Imigran® Tablet administration, and 80.0% after 4 hours, and patient satisfaction also improved substantially. Given the above information, continuous administration of Imigran® Tablet not only improves pain of migraine, but improves the HRQOL which had been compromised by migraine, and provides high level of patient satisfaction. HIT-6 is considered as an effective tool with which migraine patients can assess disturbance to daily lives by themselves. HIT-6 also assists physicians with treating migraine from the patient's viewpoint.

**Key Words:** Imigran®; Migraine; HRQOL; MSQ; HIT-6

1) Fumihiko Sakai 北里大学医学部内科 (神経内科) 2) Makoto Iwata 東京女子医科大学脳神経センター  
3) Yasuo Fukuuchi 足利赤十字病院 4) Kazuaki Suyama, Hidekatsu Motoyama, Shogo Inoshiri, Yasuyuki Uechi, Tsutae Nagata グラクソ・スミスクライン株式会社

\* 試験調整医師 \*\* 医学専門家

## はじめに

イミグラン<sup>®</sup>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<sub>1B/1D</sub> 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ヵ国以上で使用されている。イミグラン<sup>®</sup>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<sup>1)</sup>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<sup>1)</sup>、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<sup>2)</sup>。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切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<sup>®</sup>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<sup>3)~5)</sup>片頭痛用クオリティ・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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。

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<sup>8)</sup>。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ヵ国語以上に翻訳されている<sup>9)</sup>。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<sup>9)</sup>。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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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 (GPMS)」、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
医療法人医仁会 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 悌司, 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 ○平田 幸一, 穂積 昭則, 伊澤 直樹
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 北里研究所メデイカルセンター病院 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	○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 ○宮崎 東洋, 井関 雅子, 田邊 豊, 石川 欽也 ○水澤 英洋, 神田 隆, 横田 隆徳 袖山 信幸, 藤ヶ崎浩人, 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 ○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 ○山本 正博, 畑 隆志
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	○岡 考 ○脇 理一郎, 大塚 快信, 麻生 謙二, 木村 格 ○寺本 純 ○榎原 敏正, 森下 真次, 上條美樹子, 丸野内暢彦 大川 謙徳 ○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 ○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
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	○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, 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
昭和大学藤が丘病院	神経内科	
北里大学病院	神経内科	
横浜市立脳血管医療センター 医療法人オカニューロケアクリニック 静岡市立静岡病院 寺本神経内科クリニック 中部労災病院	神経内科 脳神経外科 神経内科 神経内科 神経内科	
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	
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	
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)

<p><b>前兆を伴わない片頭痛</b></p> <p>A 次のB~Dを満足する発作が5回以上ある。</p> <p>B 頭痛発作が4~72時間持続する。</p> <p>C 次のうち、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. 拍動性頭痛</li> <li>3. 中等~強度の痛み(日常生活が妨げられる)</li> <li>4. 階段の昇降など日常的な動作により頭痛が増悪する。</li> </ol> <p>D 発作中、次のうち1項目を満たす。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 悪心及び/あるいは嘔吐</li> <li>2. 光過敏及び音過敏</li> </ol> <p>E 次のうち1項目を満たす。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 病歴及び身体・神経所見より器質性疾患を否定しうる。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>
<p><b>前兆を伴う片頭痛</b></p> <p>A 次のBを満足する発作が2回以上ある。</p> <p>B 次の4項目のうち、3項目を満たす。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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種類以上の前兆の組合わされるときは、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(前兆より以前あるいは同時でもよい)。</li> </ol> <p>C 次のうち1項目を満たす。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>

表3 組み入れ基準

## 選択基準

- 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。
- 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

- 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。
- 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,  $\beta$ 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

	試験期間 (12週間)			
	0週	4週 ± 1週	8週 ± 1週	12週 ± 1週
来院 (Visit)	V1	V2	V3	V4
同意取得*1	○			
患者背景/現病歴	○			
基礎疾患	○			
選択/除外基準	○			
妊娠検査*2	○	△	△	△*3
血圧/脈拍	○			
MSQ	○	○	○	○
HIT-6	○	○	○	○
社会生活ができなかった日数 アンケート	○			○
患者満足度アンケート	○			○
患者による患者日記記入	←—————→			
患者日記レビュー/回収		○	○	○
試験薬配布	○	○	○	
試験薬回収		○	○	○
有害事象の確認		○	○	○*3
併用薬使用状況確認	○	○	○	○

\*1: 観察・検査等実施前に文書により取得

\*2: 患者が妊娠可能な女性の場合のみV1に実施 (○) し, 以降は問診にて確認 (△) する  
問診の際に妊娠が疑われた場合には, 妊娠検査を実施する

\*3: V4にて異常がみられた際には追跡調査を行う

図1 試験実施スケジュール

害事象として24時間以内に試験依頼者に報告した。また, 試験責任医師は全ての重篤な有害事象について実施医療機関の長に報告した。

なお, 試験薬との因果関係については, 試験薬の投与により事象が引き起こされたと考えられる合理的な可能性の有無により「はい」または「いいえ」で判定した。

#### 4) 主要/副次的評価項目

主要評価項目として, 試験期間前後でのMSQ各下位尺度毎のMSQスコアの変化 (差) を評価した。副次的評価項目としては, 試験期間前後でのHIT-6

スコアの変化 (差), 片頭痛発作により社会生活ができなかった日数, 片頭痛治療に対する患者満足度, 試験期間の有害事象の種類および発現頻度の4つを評価した。

今回, 片頭痛患者のHRQOLを評価するためのツールとして日本語版MSQ ver2.1を使用し, 併せて日常生活の支障度を評価するためにHIT-6を使用した。MSQ ver2.1は日常生活が片頭痛によってどの程度制限されているかを調査する「日常役割機能の制限」, 日常生活が片頭痛によってどの程度妨害されているかを調査する「日常役割機能の妨害」,

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<sup>7)11)</sup>。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。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。

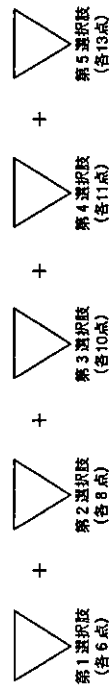
**HIT-6™**  
(Version 1.0)

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がありますか？ (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、頭痛のせいで疲れてしまって、仕事やいつもの活動が出来ないことがありましたか？	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
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りしたことがありましたか？	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
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いうことがありましたか？	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



**総合得点**

点数が高いほど、生活への影響が大きいことを意味します  
(最低点36点～最高点78点)

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。

※無断転載・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<sup>10)</sup>。

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、頭痛に悩まさ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考えません。  
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で、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、SF-36<sup>®</sup>、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。

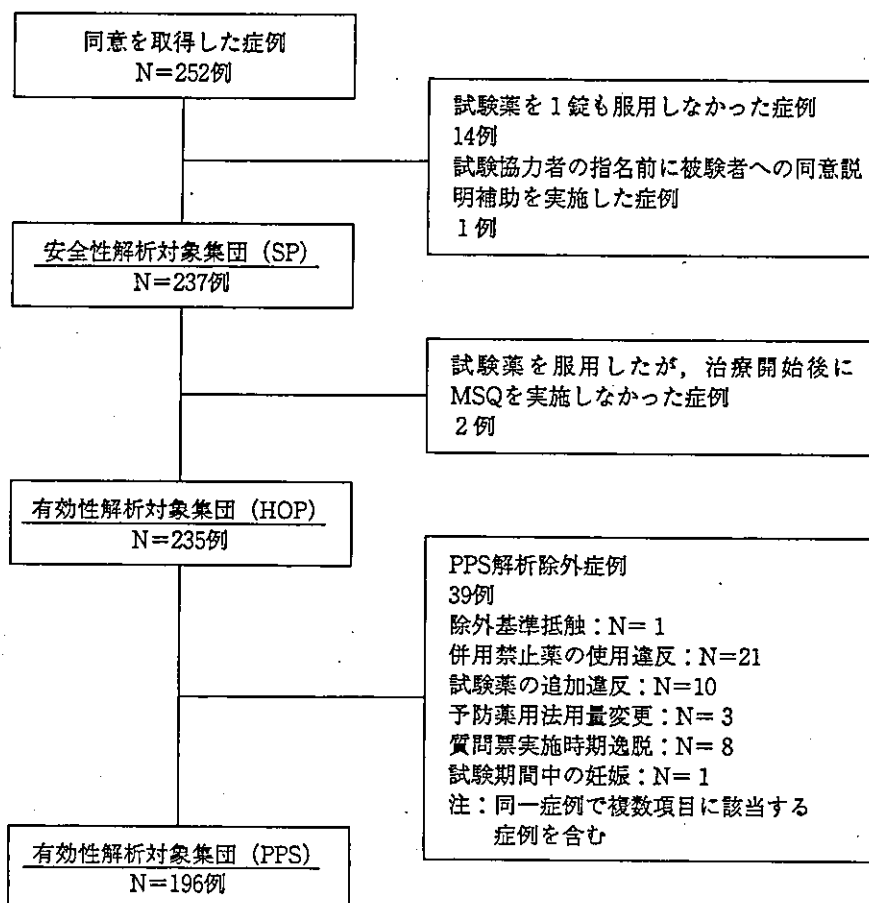


図3 症例の内訳

## 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

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

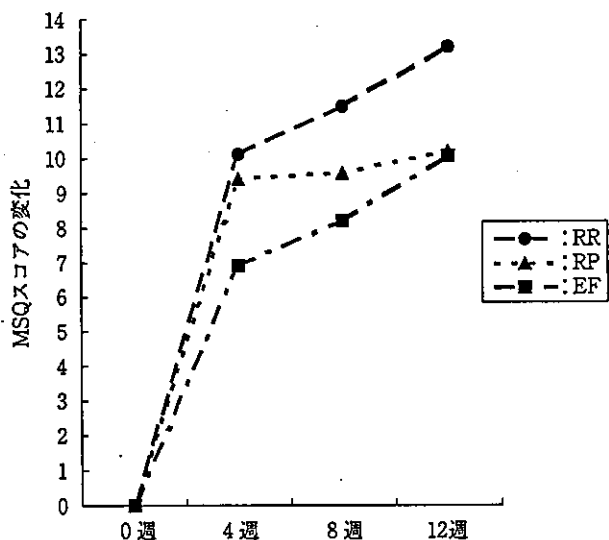


図4 各観測時点におけるMSQスコアの増加度

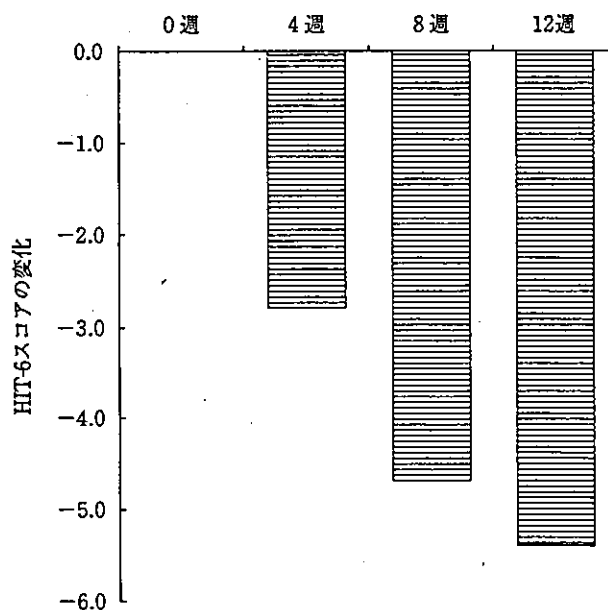


図5 各観測時点におけるHIT-6スコアの減少度

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週時点の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率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ていないと感じている<sup>12)</sup>。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<sup>11)</sup>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<sup>13)</sup>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象に加え、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<sup>14)15)</sup>。

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			どちらでもない			
				とても満足 N %	満 足 N %	まあまあ満足 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<sup>16)</sup>、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<sup>4)</sup>、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

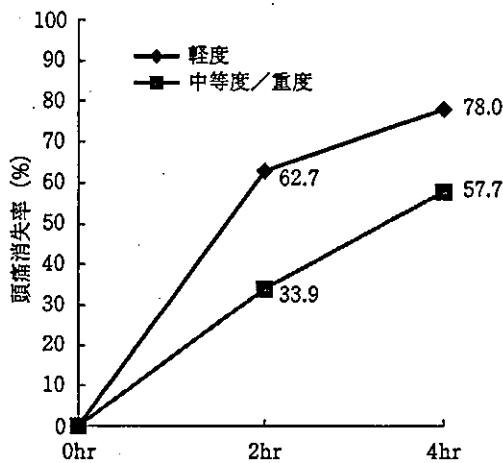
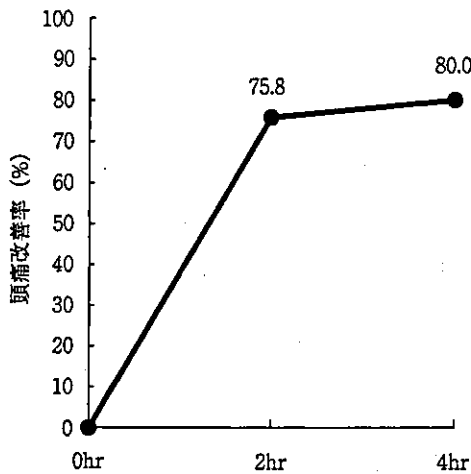


図6 頭痛改善率 (上) および頭痛消失率 (下)

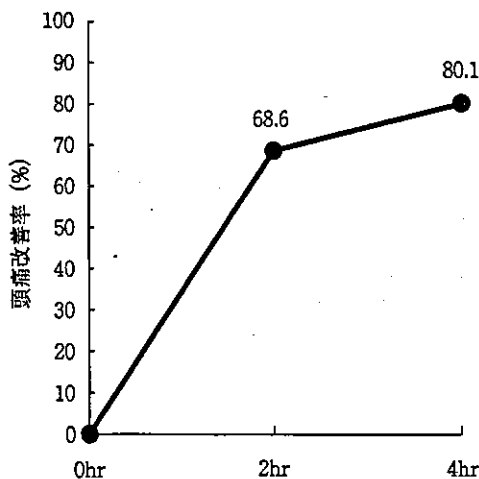


図7 イミグラン®錠追加服用時の頭痛改善率

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<sup>17)</sup>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<sup>18)</sup>、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<sup>2)</sup>。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<sup>19)</sup>。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<sup>20)</sup>。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<sup>10)</sup>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<sup>21)</sup>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)