

名であった。頭痛のアンケート結果は、前兆のある片頭痛が6名、前兆のない片頭痛の疑いが12名、その他の頭痛が5名であった。最近1カ月の頭痛は21名でみられ、1カ月の頭痛回数の中央値は3日であった。頭痛の頻度は、月に1日未満が9名、1~14日が13名、15~30日も1名みられた。今までの薬物療法は、市販薬を用いていたのが11名で、そのうち7名は効果があった。トリプタン製剤を用いていたのは1名のみで効果はみられていた。これを機会に受診しようと考えたのは7名(30%)であった。すでに受診したことがあるのは4名(17%)、これからも受診する予定のないものは12名(52%)であった。受診しない理由としては、市販薬で対処可能であり、とくに困っていないものが(8名)多く、時間がないこと(5名)、受診費用が高いこと(4名)もあげられた。受診費用については12名が高いと感じており、とくにトリプタンの費用(8名)がもっとも多かった(表1)。

考 察

今回用いた片頭痛スクリーナーの感度は74%、特異度は85%、そして、適中度は91%といわれている⁶⁾。片頭痛スクリーナーにより片頭痛の疑いがある学生は37名であり、全体の18%であった。この結果は、全国調査における20歳代の女性の片頭痛の有病率約13%と比べやや多かった。

実際に頭痛教育プログラムに参加したのが23名であったことより、今回の片頭痛の有病率は明らかにはならなかった。受診率に関しては、以前から片頭痛患者はきわめて低いことが指摘されている。全国調査において、定期的に医療機関を受診しているのは3%であり、とくに20~30歳代で2%ともっとも低くなっている²⁾。今回の調査において受診しない理由を調査したところ、もっとも多かったのは、市販薬で対処可能であり、とくに困っていないことであった。しかし、学生から社会人になる際にいままでの学生の時には感じたことのないストレスがかかり、頭痛が増悪、変容し、慢性化することが懸念される。その前に片頭痛の正しい認識と対処法を得ることが片頭痛が原因となる不利益および経済的損失を回避することにつながるの明らかである。片頭痛患者が頭痛を主訴として医療機関を受診したことがある割合は、高校生が15%⁷⁾、大学生が20%¹⁾、全世代を対象とした全国調査²⁾で30%であった。単純に年齢を重ねていることも反映されていると思われるが、いままで市販薬などで対処できていた頭痛が、社会に出ることによりストレスや過労が増えることなどが影響し、徐々にそれだけでは対処が困難となっていくことも原因として考えられた。また、学生の身分ともいえる学業に対する影響を検討してみると、われわれの過去の調査¹⁾では、片頭痛

表1 頭痛教育プログラム後の問診およびアンケート結果

	合 計	MWA	MWOA	その他の頭痛	
人 数	23	6	12	5	
頭痛時の対応	市販薬の内服	11	2	8	1
	トリプタン製剤の内服	1	1	0	0
	我慢する	11	3	4	4
今後の受診の希望について	受診の希望あり	7	1	4	2
	すでに病院に受診している	4	1	2	1
	受診の希望なし	12	4	6	2
受信しない理由 (複数回答あり)	困ってない・市販薬で十分	8	4	1	3
	金銭的理由	4	0	4	0
	時間的理由	5	1	3	1
受診にかかる費用	高い(複数回答あり)	12	2	8	2
	受診料	4	1	3	0
	検査料	6	1	3	2
	トリプタン製剤	8	2	6	0
	妥当	9	3	3	3
	安い	1	1	0	0

MWA : migraine with aura, MWOA : migraine without aura.

を有する大学生が頭痛の影響で能力が半分以下になると訴えたのは31%であり、これは片頭痛がある学生は、学業に大きな支障が出ていることを示している。海外においても、Bigalらは、片頭痛を有する大学生の63%が頭痛によって学業に支障が出ると報告している⁸⁾。学生生活の間も支障があり、将来的にもさらなる不利益が予想されることから、大学生の片頭痛の認識を高めて、受診率を上げていくことは重要と思われる。そのために今後のわれわれの方針としては、今回の頭痛教育プログラム以降も定期的に学生の受診状況を確認して、その状況に応じて追加で頭痛教育を行う予定である。

Mannixらの報告では、社会人において、45分間程度のスライドを用いた頭痛教育を行い、教育前と1カ月後において運動や頭痛日記の記載が増え、頭痛およびquality of life (QOL)の改善が認められている⁹⁾。Láinezらは、トリプタン製剤の仕事への影響を報告しており、片頭痛発作より欠勤した日数はトリプタン製剤使用前後で有意に減少し、経済的にも有用であると考察している¹⁰⁾。これらより、頭痛に対する治療、とくに適切なトリプタン製剤などの使用法を指導し、それに伴う効果を説明できれば、受診率が向上し、患者のQOLの改善および経済的にもより効果があると考えられる。最近わが国でも、医療費高騰が社会問題となってきており、頭痛教育は患者のQOLの改善が見込めるのみではなく、医療経済の面からも、今後ますます重要視されるものと考えられる。

まとめ

大学生の受診率を向上させるために、頭痛教育プログラムを実施したが、実施後に今後の医療機関への受診を希望したものは少なかった。今後は、今回の実施した学生の経年変化を追うことが重要と考えられた。また、さらなる充実した頭痛教育のプログラムの策定、施行により、受診率を向上させていく必要があると思われる。

調査にあたりご協力いただきました作新学院大学・松本秀彦先生、諸富 隆先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 星山崇成, 辰元宗人, 小林映仁, ほか. 大学生における一次性頭痛の実態. 神経内科 2005 ; 63 : 394-8.
- 2) Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. Cephalalgia 1997 ; 17 : 15-22.
- 3) 慢性頭痛治療ガイドライン作成小委員会(坂井文彦, 荒木信夫, 五十嵐久佳, ほか). 日本神経学会治療ガイドライン—慢性頭痛治療ガイドライン2002. 臨床神経 2002 ; 42 : 330-62.
- 4) 国際頭痛分類第2版日本語版. 頭痛学会誌特集号 2004 ; 31 : 1-188.
- 5) 慢性頭痛の診療ガイドライン市民版作成委員会(五十嵐久佳, 坂井文彦, 竹島多賀夫, ほか). 慢性頭痛の診療ガイドライン市民版. 東京 : 保健同人社 ; 2006. p. 95.
- 6) 房安恵美, 竹島多賀夫, 中島健二. 頭痛診療の実際, 問診, 診療ツールの有用性. Clin Neurosci 2007 ; 25 : 522-5.
- 7) 鈴木紫布, 平田幸一, 辰元宗人, ほか. 高校生における一次性頭痛の特徴. 臨床神経 2005 ; 45 : 717-23.
- 8) Bigal ME, Bigal JM, Betti M, et al. Evaluation of the impact of migraine and episodic tension-type headache on the quality of life and performance of a university student population. Headache 2001 ; 41 : 710-9.
- 9) Mannix LK, Solomon GD, Kippes CM, et al. Impact of headache education program in the workplace. Neurology 1999 ; 53 : 868-71.
- 10) Láinez MJA, López A, Pascual AM. Effects on productivity and quality of life of rizatriptan for acute migraine : a workplace study. Headache 2005 ; 45 : 883-90.

<Abstract>

Headache investigation in college students.
A study using self-administered screener.

by

Akihiro SAISU, M.D., Muneto TATSUMOTO, M.D.,
Ph.D., Eisei HOSHIYAMA, M.D., Hisatake IWANAMI,

M.D. & Koichi HIRATA, M.D., Ph.D.

from

Department of Neurology, Dokkyo Medical
University, Tochigi 321-0293, Japan.

To educate the college students we performed a study using migraine screener. We investigated prevalence of primary headache for 207 women's college students. The number of effective respondents was 100%. A total of 37 students (18%) thought to have migraine. A 10-minute educational program was delivered to 23

women's college students which promote consultation of their migraine to clinic. There were 4 who had a checkup in a clinic at the past. Seven people hoped the future consultation of their migraine to clinic after a headache education program. On the other hand, 12 people did not hope for consultation of their migraine to clinic in future either. Because they are not troubled with headache, eight people do not have a checkup. We do making and the enforcement of a better headache education program and have to let medical examination rate improve.

* * *

ナラトリプタン (SMP-948) の第Ⅱ相臨床試験

－片頭痛患者を対象とした用量反応性試験－

Oral Naratriptan (SMP-948) Phase II Clinical Study

－A Placebo-controlled, Double-blind, Parallel-group,
Dose-response Study in Patients with Migraine－

平田 幸一^{1)†*} 岩田 誠^{2)*} 寺本 純^{3)*} 中島 健二^{4)*} 森松 光紀^{5)*}
福内 靖男^{6)*} 坂井 文彦^{7)*,**} 西岡 宏⁸⁾ 岩崎 甫⁸⁾ 片山 宗一^{9)***}

We examined a dose-response of naratriptan (SMP-948) 1mg and 2.5mg for migraine in a placebo-controlled, double-blind, parallel-group study.

The primary efficacy assessment was a proportion of patients who obtained headache relief (moderate or severe headache improving to mild or no headache) at 4 hours after receiving the study medication for migraine attack. The Cochran-Armitage linear trend test (contrast -1, 0, 1) revealed a significance for the each contrast ($p < 0.001$ respectively). Further, significantly more patients treated with naratriptan 1mg and 2.5mg reported headache relief compared to the patients receiving placebo: 71.2% and 77.1% compared to 42.2% ($p < 0.001$ respectively). The patients treated with naratriptan 2.5mg also reported a high headache relief (71.6%) at 24 hours after medication, and a low recurrence rate (11.9%) within 4-24 hours.

The incidence of drug-related adverse events was 25.5% in placebo, 16.3% in naratriptan 1mg and also 12.8% in naratriptan 2.5mg. All adverse events were mild-to-moderate, and there were no serious adverse events and/or deaths in the study period.

In conclusion, naratriptan 1mg and 2.5mg doses were effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Furthermore, it was suggested that naratriptan worked continuously and reduced a recurrence risk of migraine attack. The dose associated with the highest efficacy was naratriptan 2.5mg.

Key words: SMP-948, Naratriptan, Migraine, 5-HT_{1B/1D} receptor agonist, Double-blind study

1) Koichi Hirata 獨協医科大学 神経内科 2) Makoto Iwata 東京女子医科大学 神経内科 3) Jun Teramoto 寺本神経内科クリニック 神経内科 4) Kenji Nakashima 国立大学法人鳥取大学医学部 脳神経内科 5) Mitsunori Morimatsu 徳山医師会病院 6) Yasuo Fukuchi 足利赤十字病院 7) Fumihiko Sakai 北里大学医学部 神経内科 8) Hiroshi Nishioka, Masaru Iwasaki グラクソ・スミスクライン株式会社 開発本部 9) Soichi Katayama 総合南東北病院 神経疾患研究所

†: 論文執筆者, *: 治験調整委員, **: 治験調整委員長, ***: 医学専門家 (GCP 上)

はじめに

片頭痛は、発作性・反復性に出現する非器質性の慢性頭痛であり、発作時には激しい頭痛の他に悪心・嘔吐等の随伴症状を伴うことも多く、患者は日常生活に多大な支障を被っている。片頭痛の発生機序はいまだ十分に解明されておらず、これまでに頭蓋内外の血管収縮・拡張と5-HT (5-hydroxytryptamine: セロトニン) との関連を病因とする「血管説」、大脳皮質の神経の変化が原因であると考えられる「神経説」が提唱されていた。現在では、三叉神経と三叉神経が支配する血管の関係を重視した「三叉神経血管説」¹⁾が最も支持されているが、いずれの学説も5-HTが重要な役割を果たすとしている点は共通である。

本邦では、2000年以降新たな片頭痛急性期治療薬として、スマトリプタンをはじめとした5-HT_{1B/1D}受容体作動薬であるトリプタン系薬剤が販売されている。トリプタン系薬剤は、①頭蓋血管平滑筋に存在する5-HT_{1B}受容体を選択的に作用することにより片頭痛発作時の過度に拡張した血管を収縮させ、②血管周辺の三叉神経終末に存在する5-HT_{1D}受容体を刺激することにより三叉神経の活性に伴う頭蓋血管透過性の亢進を抑制し、さらに、③三叉神経を介した中枢への痛みの刺激伝導求心性の疼痛伝達を抑制することによって片頭痛を寛解すると考えられており、片頭痛の病態をきわめて効果的に治療する薬剤であると考えられる。

トリプタン系薬剤の一つであるナラトリプタン(SMP-948: 図1)は、英国グラクソ・ウエルカム社(現英国グラクソ・スミスクライン社)により開発された経口片頭痛治療薬であり、5-HT_{1B/1D}受容体を選択的なagonist作用を有し、上述の作用機序

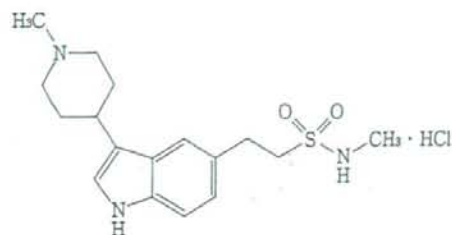


図1 SMP-948 (ナラトリプタン塩酸塩)の化学構造式

により片頭痛の急性期治療に有効な薬剤と考えられている。海外では英国で1997年に、米国で1998年に承認され、2008年2月現在において70ヵ国以上で承認されている。

ナラトリプタンは、生物学的利用率が高く、半減期が長い特性を有するトリプタン系薬剤であり、類薬と比較して効果の持続性があり有害事象の発現率が低いという特徴がある。また、本剤の代謝には複数のCYP分子種が関与することが示唆されており、血漿蛋白結合率が低いこと、投与量の約50%が未変化体として尿中に排泄され、代謝以外の消失経路を有することより、薬物相互作用をきたしにくいという特性も有している。本邦におけるナラトリプタンの臨床治療として第I相臨床試験が既に2試験実施されている。なお、日本人男性と在日白人男性における薬物動態を比較した人種差比較試験の結果より、日本人と白人で本剤の薬物動態に大きな違いがないことが確認されている。そこで本邦における片頭痛発作に対する本剤の用量反応性を検討することを目的として、本治療を実施した。なお、本治療における被験者集団、頭痛の評価方法、主要評価項目などの試験方法は海外において実施された試験²⁾と可能な限り同様に設定した。また、他のトリプタン系薬剤の臨床試験では治療薬服用後2時間の頭痛改善の割合を主要評価項目としていることが多いが、本治療では海外にて実施された試験と同じ主要評価項目(治療薬服用4時間後の頭痛改善の割合)を採用した。

本治療は2003年7月から2004年8月にかけて、表1に示す国内の24医療機関、25診療科において実施した。実施に先立ち各医療機関の治療審査委員会の承認を受け、「ヘルシンキ宣言(1996年10月、南アフリカ共和国・サマーセットウエスト改訂)」に基づく倫理的原則を遵守し、本治療実施計画書、薬事法(第14条第3項および第80条の2に規定する基準)、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(厚生省令第28号、平成9年3月27日付)」ならびに関連通知を遵守して実施した。

I 試験方法

1. 対象

登録時に下記の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない片頭痛患者を対象とした。なお、対象患者

表1 治験実施医療機関および治験責任医師名

	実施医療機関名	診療科名	治験責任医師名
1	医療法人仁国会中村記念病院	神経内科	田中 千春
2	脳神経外科・心療内科北見クリニック	脳神経外科	北見 公一
3	財団法人太田総合病院附属太田熱海病院	神経内科	山根 清美
4	獨協医科大学病院	神経内科	平田 幸一
5	国立大学法人群馬大学医学部附属病院	神経内科	岡本 幸市
6	埼玉医科大学附属病院	神経内科・脳卒中内科	金 浩澤
7	国立精神・神経センター国府台病院	神経内科	吉野 英
8	東京女子医科大学病院脳神経センター	神経内科	岩田 誠
9	東京女子医科大学病院脳神経センター	脳神経外科	堀 智勝
10	杏林大学医学部付属病院	第一内科	作田 学
11	北里大学病院	神経内科	坂井 文彦
12	藤田保健衛生大学病院	神経内科	山本 曠子
13	寺本神経内科クリニック	神経内科	寺本 純
14	医療法人立岡神経内科	神経内科	立岡 良久
15	山口クリニック	脳神経外科・神経内科	山口三千夫
16	国立大学法人鳥取大学医学部附属病院	脳神経内科	中島 健二
17	鳥取赤十字病院	神経内科	太田規世司
18	国立大学法人山口大学医学部附属病院	神経内科	根来 清
19	宇部興産株式会社中央病院	神経内科	福迫 俊弘
20	国立大学法人徳島大学病院	神経内科	坂本 崇
21	鹿児島市立病院	脳神経外科	上津原甲一
22	田中脳神経外科クリニック	脳神経外科	田中 滋也
23	医療法人社団土合会沙留シティセンターセントラルクリニック	内科	渡邊 美隆
24	慶應義塾大学病院	神経内科	濱田 潤一
25	社団法人北里研究所北里研究所メディカルセンター病院	内科	廣瀬 隆一

の性別、入院・外来の別は問わなかった。

1) 選択基準

- (1) 1988年国際頭痛学会 (IHS) の診断基準 (表2) に基づき「前兆を伴わない片頭痛」または「前兆を伴う片頭痛」と診断された患者
- (2) 片頭痛発作の罹病期間が1年以上の患者
- (3) 登録前2ヵ月間 (60日間) にわたり、登録前2ヵ月～1ヵ月 (30日間) と登録前1ヵ月～登録日 (30日間) のいずれにも、重度 (グレード3) もしくは中等度 (グレード2) の片頭痛発作が1～6回/月 (30日) 発現した患者
- (4) 片頭痛と他の種類の頭痛 (緊張型頭痛等) とを識別することが可能な患者
- (5) 片頭痛記録を理解し、記載可能な患者
- (6) 同意取得時の年齢が18歳以上65歳未満の患者
- (7) 本治験の目的、内容、予期される薬効・薬理作用

用および危険性等について十分説明を受け、理解が得られ、本人 (未成年の場合、本人および代諾者) から自由意思による同意を文書で得られた患者

2) 除外基準

- (1) 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 (冠脈攣縮) のある患者
- (2) 脳血管障害あるいは一過性脳虚血性発作の既往のある患者
- (3) 末梢血管障害の既往歴または症状のある患者 (レイノー症候群を含む)
- (4) てんかんの病歴のある患者
- (5) コントロールされていない高血圧症の患者
- (6) 治療を要する不整脈のある患者
- (7) 治療を要する肝障害あるいは腎障害のある患者

表2 1988年国際頭痛学会による片頭痛の診断基準

- 1.1 前兆を伴わない片頭痛 *migraine without aura*
- 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. 中等度~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. 悪心および/あるいは嘔吐
 2. 光過敏および音過敏
- E. 次のうち1項目を満たす
1. 病歴および身体・神経所見より器質的疾患を否定しうる
 2. 病歴および/あるいは、身体および/あるいは神経所見より器質的疾患が疑われても検査により否定できる
 3. 器質的疾患が存在しても、経過より片頭痛との関係が否定できる
- 1.2 前兆を伴う片頭痛 *migraine with aura*
- A. 次のBを満たす発作が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種類以上の前兆が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. 病歴および身体・神経所見より器質的疾患を否定しうる
 2. 病歴および/あるいは、身体および/あるいは神経所見より器質的疾患が疑われても検査により否定できる
 3. 器質的疾患が存在しても、経過より片頭痛との関係が否定できる

Cephalgia. 1988; 8 (Suppl 7): 19-28.

- (8) 登録前2ヵ月(60日)のどちらか1ヵ月(30日)に緊張型頭痛の回数が10回/月(30日)以上、または日数が15日/月(30日)以上発現した患者
- (9) 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
- (10) エルゴタミン含有製剤、ジヒドロエルゴタミン含有製剤およびトリプタン系製剤を乱用し、その中止が困難な患者
- (11) 登録前2週間(14日)以内にリチウム製剤を使用している患者
- (12) 向精神薬、アルコールもしくは他の薬物の依存のある患者
- (13) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者および授乳中の患者
- (14) 登録前6ヵ月(180日)以内に他の治験に参加していた患者、あるいは3ヵ月(90日)以内に市販後臨床試験に参加していた患者
- (15) 5-HT₁受容体作動薬(トリプタン系薬剤等)に過敏症のある患者、あるいはこれらの薬剤で重

- 篤な有害事象の既往のある患者
- (16) その他、治験責任(分担)医師が本治験の対象として不適当と判断した患者

2. 同意取得

治験責任(分担)医師は、本治験の実施(治験薬の処方、治験に伴う検査等)に先立ち、あらかじめ治験責任医師が作成し治験審査委員会で承認が得られた「説明文書」を被験者に手渡し、十分に説明した。また、本治験への参加について、被験者本人の自由意思による同意を文書により得た。被験者が未成年者の場合には、被験者本人の同意と併せて保護者からも文書で同意を得ることとしたが、該当する被験者はいなかった。

3. 試験薬剤

1) 試験薬剤

1錠中にナラトリプタンとして1mgまたは2.5mgを含有するフィルムコート錠、ならびにそれと外観上識別不能のプラセボ錠を使用し、プラセボ群、1mg群、2.5mg群の3群を設定した。

2) 割付け

治験薬割付責任者は、治験薬（ナラトリプタン 1 mg, 2.5mg およびプラセボ）が各々外観上識別不能であることを確認後、各群2症例分ずつ（計6症例分）の薬剤を1組として医療機関ごとに無作為に割付けた。

4. 試験デザイン

多施設共同、プラセボ対照、無作為割付、二重盲検、並行群間比較試験

5. 試験方法

治験開始時の検査日から8週間（56日）後までの間で、中等度（グレード2）または重度（グレード3）の片頭痛の発現時に、治験薬（ナラトリプタン 1 mg, 2.5mg もしくはプラセボ）1錠を単回経口服用した。

6. 併用薬剤および追加頓用薬

1) 併用禁止薬

- (1) エルゴタミン含有製剤、エルゴタミン誘導体含有製剤およびトリプタン系薬剤
治験薬服用24時間前～治験薬服用24時間後までの使用を禁止した。
- (2) 鎮痛、制吐、あるいは鎮静作用を有する薬剤（OTCを含む）
治験薬服用6時間前～治験薬服用4時間後までの使用を禁止した。
- (3) リチウム製剤およびSSRI
登録日～治験薬服用24時間後までの使用を禁止した。
- (4) 他の治験薬および市販後臨床試験薬
登録日～服用後来院時までの使用を禁止した。

2) 救済薬

治験薬服用4時間後以降は、普段使用している片頭痛薬（併用禁止薬を除く）の使用を可とした。急性発作に対して普段エルゴタミン含有製剤、ジヒドロエルゴタミン含有製剤あるいはトリプタン系薬剤を使用している被験者には、治験責任（分担）医師は、必要であれば治験薬服用4時間後以降24時間以内に使用可能な別の救済薬を処方した。

3) 予防薬

登録以前より片頭痛の予防目的の薬剤（カルシウム拮抗薬、β遮断薬等）を使用している場合は、治験期間中も使用可としたが、新たな予防目的の薬剤の追加は不可とした。また、併用禁止薬に該当する薬剤は予防薬としての使用を不可とした。

7. 観察項目および観察方法

以下の観察あるいは検査は、表3のスケジュールに従って行った。

1) 治験薬の服用状況

治験責任（分担）医師は、問診および片頭痛記録の記載から治験薬服用の有無を確認し、服用した場合には治験薬服用日および時刻を、また治験薬を服用しなかった場合は被験者から片頭痛記録および服用しなかった治験薬を回収し、服用しなかった理由をそれぞれ確認した。

2) 片頭痛症状

治験責任（分担）医師は、被験者が記載した片頭痛記録の内容に基づき、下記の項目を調査した。

- (1) 治験薬を服用した頭痛の発症日および時刻
- (2) 頭痛の程度 (severity) [治験薬服用0, 1, 2, 3, 4, 24時間後]
頭痛の程度：グレード0：なし
グレード1：軽度
グレード2：中等度
グレード3：重度

(3) 前兆の有無

治験責任（分担）医師は、「前ぶれ」の有無とその内容および時期より、治験薬服用時の発作の「前ぶれ」が前兆であったかどうか判定した。

(4) 拍動性の有無

(5) 体動変化の影響の有無

(6) 片側性頭痛の有無

(7) 随伴症状（悪心、嘔吐、光過敏、音過敏）の有無 [治験薬服用0, 1, 2, 3, 4, 24時間後]

(8) 臨床的支障度 (disability) [治験薬服用0, 1, 2, 3, 4時間後]

臨床的支障の程度：

- グレード0：正常に活動できる
- グレード1：日常生活にやや支障がある
- グレード2：日常生活にかなり支障がある
- グレード3：寝込む必要がある

- (9) 治験薬服用4時間以内の片頭痛の意義ある寛解の有無、および意義ある寛解までの時間
片頭痛の意義ある寛解 (severity + disability) までの時間：被験者自身が頭痛（痛み）に加え、随伴症状（悪心、嘔吐、音過敏、光過敏）を含め総合的に「改善した」と認めた時間
- (10) 頭痛再発の有無、および頭痛再発までの時間
再発までの時間：治験薬服用4時間後に頭痛の

表3 調査、観察、検査スケジュール

項目	時期 開始時	片頭痛発作時 〔開始時の検査日 ^{c)} から8週(56日)後まで〕					終了時 (服用後来院時) 〔治験薬服用から 2週間(14日)以内 ^{d)} 〕	
		服用時	服用後時間					
			1	2	3	4		24
同意の取得	○							
被験者背景・適格性確認	○							
妊娠の有無の確認 ^{a)}	○						○	
血圧、脈拍数	○						○	
臨床検査 ^{b)}	○						○	
12誘導心電図	○						○	
被験者の登録	○							
治験薬の服用		○						
服用状況確認							○	
片頭痛症状の記録		○	○	○	○	○	○	
片頭痛症状の確認							○	
有害事象の確認							○	

○、←-----→: 治験責任(分担)医師により実施 ○: 被験者により実施

a) (女性のみ) 妊娠の可能性が否定できない場合は妊娠検査を行う

b) 臨床検査

血液学的検査: 白血球数, 白血球分画, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数

血液生化学検査: 総ビリルビン, AST (GOT), ALT (GPT), ALP, クレアチニン, BUN, 総タンパク, CK (CPK), 総コレステロール, Na, K, Cl

尿検査(定性): 糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 潜血

c) 開始時検査が複数日にわたる場合は, 最初の検査日

d) ただし, 治験薬服用24時間後以降に来院すること

程度がグレード0または1であり, 治験薬服用4時間後までに併用禁止薬の(1)および(2)の薬剤を使用していないものが, 4~24時間の間にグレード2または3となるまでの時間(起点は治験薬服用時)

(1) 治験薬服用前後24時間以内に使用した併用薬(薬剤名, 使用日時)

(2) 治験薬服用前の直近の生理開始日

3) 開始・終了時検査

開始時, 終了時〔服用後来院時: 治験薬服用から14日以内(ただし, 治験薬服用24時間後以降)〕に, 血圧, 脈拍数の測定, 12誘導心電図検査および臨床検査(血液学検査, 血液生化学検査, 尿検査)を実施した。

4) 有害事象

有害事象とは, 治験薬が投与された際に新たに発現した, あらゆる好ましくない, あるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常変動を含む), 症状, 疾患のことであり, 治験薬との因果関係の有無は問わ

なかった。本治験においては, 治験薬の服用時から終了時(服用後来院時)までに新たに発現したものを有害事象とし, 終了時以降に発現したもので, 治験責任(分担)医師が治験薬との因果関係を否定できないと判断した事象も含めた。発現した有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないものを副作用とし, 副作用あるいは重篤な有害事象が発現した場合には, 服用前の状態に回復あるいは軽快するまで可能な限り追跡調査した。

8. 評価および解析方法

1) 有効性の評価

(1) 主要評価項目

治験薬服用4時間後の頭痛改善(評価時点まで救済薬を使用せず, 頭痛の程度がグレード2または3からグレード0または1に軽減)の割合を有効性に関する主要評価項目として以下の解析を行った。

<主要解析>

対比-1, 0, 1を用いたCochran-Armitage検定により用量反応性を検討した。有意水準は片側

2.5%とした。

<副次的解析>

- a) プラセボ群に対する2.5mg群および1mg群の χ^2 検定を実施した。有意水準は両側5%とし、多重性の調整は行わなかった。
- b) 用量をカテゴリカル変数としたロジスティック回帰に基づく各用量群のプラセボ群に対するオッズ比、p値および両側95%信頼区間を算出した。有意水準は両側5%とし、多重性の調整は行わなかった。
- c) 対比0, 1, 1を用いたCochran-Armitage検定により用量反応性を検討した。有意水準は片側2.5%とし、多重性の調整は行わなかった。割合の分母は、各解析対象集団に属する各投与群の例数とした。

(2) 副次的評価項目

有効性に関する副次的評価項目として、以下を解析した。

- ①頭痛改善の割合（治験薬服用1, 2, 3, 24時間後）
- ②頭痛消失の割合（治験薬服用1, 2, 3, 4, 24時間後）
頭痛消失：評価時点まで救済薬を使用せず、頭痛の程度がグレード0に改善
- ③頭痛の程度の治験薬服用時からの変化（治験薬服用1, 2, 3, 4, 24時間後）
- ④治験薬服用4時間後から24時間後まで頭痛改善が持続した被験者の割合
頭痛改善の持続：治験薬服用4時間後に頭痛改善が得られ、24時間後まで再発せず、救済薬を使用しない
- ⑤随伴症状（悪心、嘔吐、光過敏、音過敏）を有する被験者の割合（治験薬服用1, 2, 3, 4, 24時間後）
- ⑥臨床的支障度がグレード0の割合および0または1の割合（治験薬服用1, 2, 3, 4時間後）
- ⑦臨床的支障度の治験薬服用時からの変化（治験薬服用1, 2, 3, 4時間後）
- ⑧治験薬服用後4時間以内に片頭痛の意義ある寛解を得た被験者の割合および意義ある寛解までの時間の中央値
- ⑨頭痛再発のあった被験者の割合と頭痛再発までの時間の中央値
- ⑩救済薬を使用した被験者の割合

①, ②, ⑤, ⑥, ⑩：主要評価項目の主要解析および副次的解析a)を実施した。

④, ⑧, ⑨：投与群ごとに頻度および割合を算出した。⑨は治験薬服用4時間後に頭痛が改善した被験者を解析対象とした。

⑧, ⑨：投与群ごとに時間についての分布を記述し、中央値を算出した。⑧は治験薬服用後4時間以内に片頭痛の意義ある寛解を得た被験者、⑨は頭痛再発のあった被験者を解析対象とした。

③, ⑦：

- ・各測定時期の治験薬服用時からの変化の分布を記述した。
- ・服用4時間後の治験薬服用時からの変化について、Jonckheereの傾向検定により用量反応性を検討した。有意水準は片側2.5%とした。
- ・服用4時間後の治験薬服用時からの変化について、プラセボ群に対する2.5mg群およびプラセボ群に対する1mg群の比較をWilcoxonの順位和検定により実施した。有意水準は両側5%とし、多重性の調整は行わなかった。

2) 安全性の評価

安全性評価項目として以下を解析した。

- (1) 有害事象および副作用：投与群ごとに有害事象および副作用の発現例数を項目ごとに集計し、発現割合を算出した。
- (2) 臨床検査値、血圧、脈拍数および12誘導心電図：投与群ごとに各測定時期における分布を示した。

なお、有害事象の評価方法は以下のとおりとした。

①程度

- 1：軽度（未処置にて軽快した）
- 2：中等度（容易に軽快しなかった）
- 3：重度（受診・治療を要した、もしくは受診・治療をすべきであった）

②症状の重篤性

- 1：重篤でない
- 2：重篤

③治験薬との関連性

関連性1～4のものを副作用として扱った。

- 1：明らかに関連あり
- 2：多分関連あり
- 3：関連あるかもしれない
- 4：関連ないらしい

5: 関連なし

9. 目標症例数

用量反応性を検討した海外臨床試験²⁾より、治験薬服用4時間後の頭痛改善率を1mg群50%、2.5mg群60%と仮定した。また本邦においてはプラセボ群の頭痛改善率が海外に比べて高くなることを予想し²⁾⁻⁴⁾、プラセボ群の頭痛改善率を40%と仮定した。有意水準を片側2.5%とし、対比-1, 0, 1を用いたCochran-Armitage検定により1群100例の場合に検出力が80%を超えることから、必要症例数を1群あたり評価可能症例数として100例、解析除外となる例数を考慮して目標症例数を1群あたり120例とした。

II 試験成績

1. 症例内訳

安全性および有効性解析対象の構成を図2に、有効性の解析対象から除外した症例の除外理由一覧を表4に示した。

本治験には368例の被験者が組み入れられ、実際に治験薬を服用した被験者は323例で45例は未服用であった。この服用した被験者323例を安全性の解析対象集団とし、このうち「採用可能な治験薬服用後の頭痛症状の評価がなかった」1例(プラセボ群)を除外した322例を「最大の解析対象集団(以下FAS)」として、有効性の主たる解析対象集団とした。また、上記に加えて「選択基準逸脱・除外基

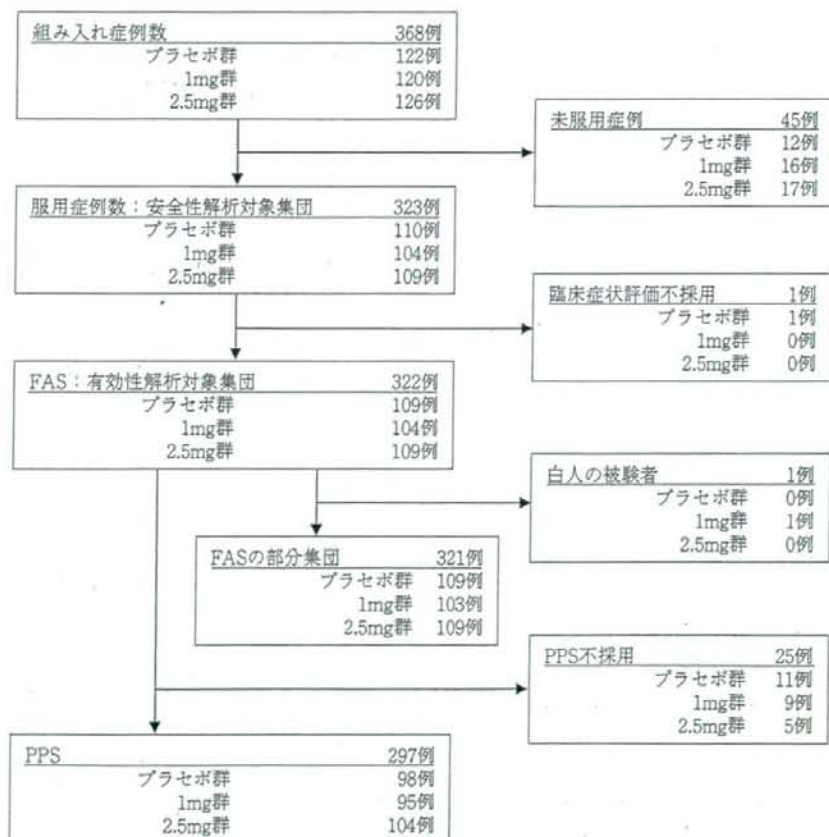


図2 解析対象の構成

表4 有効性の解析対象から除外した症例の除外理由一覧

有効性解析対象集団から除外した理由	取り扱い		該当症例数	
	FAS	PPS		
臨床症状評価不採用 (治験薬服用後の最初の評価時点以前に救済薬を使用していたため、採用可能な臨床症状の評価がない)	×	×	1例	プラセボ群：1例*
選択基準逸脱・除外基準抵触	○	×	2例	プラセボ群：1例 2.5mg群：1例
併用禁止薬使用	○	×	21例	プラセボ群：9例 1mg群：8例 2.5mg群：4例
臨床症状評価欠測 (治験薬服用3時間後、4時間後の評価をしていない)	○	×	2例	プラセボ群：1例 1mg群：1例

○：採用，×：除外

*：臨床症状評価不採用と併用禁止薬使用のいずれにも該当

準抵触」，「臨床症状評価欠測」，および「併用禁止薬使用（中止後も含む）」があった25例を除外した297例を「治験実施計画書に適合した解析対象集団（以下PPS）」とした。一方で，日本人のみを対象としたときの有効性を検討するため，FASのうち白人であった被験者1例（1mg群）を除いた321例を「FASの部分集団」とした。主要評価項目である「治験薬服用4時間後の頭痛改善の割合」については，PPSおよびFASの部分集団においても解析を行い，副次的評価項目についてはFASにおいてのみ解析を行った。

2. 患者背景

FASにおける人口統計学および他の基準値の特性（背景因子）のうち，主なものを表5に示した。「性別」，「発症年齢」，「平均片頭痛発作持続時間」，および「前治療の有無」では投与群間に分布の偏り（ $p < 0.15$ ）が認められたが，有効性の評価に影響を与える可能性が考えられる「体重」，「前治療薬トリプタン系使用の有無」，「1ヵ月あたりの緊張型頭痛の有無」，「治験薬服用時の片頭痛発作の重症度」，および「発作発現から服用までの時間」など他の項目において偏りは認められなかった。

3. 有効性の評価

1) 主要評価項目：治験薬服用4時間後の頭痛改善の割合（頭痛改善率）

FASにおける治験薬服用4時間後の頭痛改善率は，プラセボ群，1mg群および2.5mg群の間で用量反応性が認められ（ $p < 0.001$ ），PPSおよびFAS

の部分集団においても同様の結果が得られた。また1mg群および2.5mg群の治験薬服用4時間後の頭痛改善率は，いずれの解析対象集団においてもプラセボ群より有意に高かった（図3）。

一方で，治験薬服用時に投与群間の分布に偏りが認められた背景因子について層調整を行ったが，調整後の治験薬服用4時間後の頭痛改善率は，すべて用量反応性が認められ（各 $p < 0.001$ ），無調整時と同様の結果が示されたことから，本治験における患者背景の投与群間の分布の偏りは，主要な解析に影響をおよぼさなかったと考えられた。

2) 副次評価項目

(1) 治験薬服用1，2，3，24時間後の頭痛改善率

治験薬服用1～24時間後における頭痛改善率の経時的推移を図4に示した。1mg群の頭痛改善率は治験薬服用3時間後において，2.5mg群では2，3，および24時間後においてプラセボ群に比べ有意に高かった。

(2) 治験薬服用4時間後の頭痛消失の割合（頭痛消失率）

治験薬服用4時間後における頭痛消失率はプラセボ群の11.0%（12/109例）に対し，1mg群では30.8%（32/104例），2.5mg群では40.4%（44/109例）であり，1mg群および2.5mg群の頭痛消失率はいずれもプラセボ群に比し有意に高かった（各 $p < 0.001$ ）。

(3) 随伴症状（悪心，嘔吐，光過敏，音過敏）の有無 治験薬服用時に片頭痛を伴う随伴症状を有する患

表5 治験薬服用時の患者背景 (FAS) (1)

		プラセボ群 (n=109)	1 mg群 (n=104)	2.5mg群 (n=109)	検定*
性別	男性	19 (17.4%)	12 (11.5%)	24 (22.0%)	p=0.122 [†]
	女性	90 (82.6%)	92 (88.5%)	85 (78.0%)	
年齢 (歳)	18~30	29 (26.6%)	31 (29.8%)	26 (23.9%)	p=0.938 ^{††}
	31~40	36 (33.0%)	28 (26.9%)	44 (40.4%)	
	41~50	27 (24.8%)	27 (26.0%)	25 (22.9%)	
	51~64	17 (15.6%)	18 (17.3%)	14 (12.8%)	
	平均±標準偏差 範囲	38±11 21~61	39±11 20~61	39±10 20~63	
入院・外来	外来	109 (100.0%)	104 (100.0%)	109 (100.0%)	
体重 (kg)	<45	11 (10.1%)	16 (15.4%)	7 (6.4%)	p=0.207 ^{††}
	45≤~<60	74 (67.9%)	65 (62.5%)	72 (66.1%)	
	60≤~<75	20 (18.3%)	19 (18.3%)	25 (22.9%)	
	75≤	4 (3.7%)	4 (3.8%)	5 (4.6%)	
	平均±標準偏差 範囲	55±10 40~85	54±10 37~90	56±11 39~100	
片頭痛診断	前兆を伴う片頭痛(MWA ¹⁾)	16 (14.7%)	21 (20.2%)	20 (18.3%)	p=0.797 [†]
	前兆を伴わない片頭痛 (MWOA ²⁾)	91 (83.5%)	81 (77.9%)	88 (80.7%)	
	MWA+MWOA	2 (1.8%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	
発症年齢 (歳)	<18	60 (55.0%)	43 (41.3%)	50 (45.9%)	p=0.075 ^{††}
	18≤~<31	43 (39.4%)	48 (46.2%)	53 (48.6%)	
	31≤~<41	4 (3.7%)	12 (11.5%)	4 (3.7%)	
	41≤~<51	2 (1.8%)	0 (0.0%)	2 (1.8%)	
	51≤~<65	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	
平均±標準偏差 範囲	18±8 6~48	20±9 5~54	19±8 4~48		
罹病期間 (年)	≤10	25 (22.9%)	27 (26.0%)	27 (24.8%)	p=0.265 ^{††}
	10<~≤20	25 (22.9%)	37 (35.6%)	35 (32.1%)	
	20<~≤30	41 (37.6%)	27 (26.0%)	27 (24.8%)	
	30<~≤40	13 (11.9%)	7 (6.7%)	15 (13.8%)	
	40<~≤	5 (4.6%)	6 (5.8%)	5 (4.6%)	
平均片頭痛発作頻度 (回/月)	1≤~<4	68 (62.4%)	57 (54.8%)	59 (54.1%)	p=0.396 ^{††}
	4≤~<7	41 (37.6%)	47 (45.2%)	50 (45.9%)	
平均片頭痛発作持続時間 (時間/月)	4≤~<9	48 (44.0%)	34 (32.7%)	38 (34.9%)	p=0.120 ^{††}
	9≤~<25	36 (33.0%)	35 (33.7%)	48 (44.0%)	
	25≤~<72	19 (17.4%)	25 (24.0%)	14 (12.8%)	
	72≤	6 (5.5%)	10 (9.6%)	9 (8.3%)	
喫煙	無	79 (72.5%)	80 (76.9%)	81 (74.3%)	p=0.775 [†]
	有	30 (27.5%)	24 (23.1%)	28 (25.7%)	
月経	無	18 (20.0%)	17 (18.5%)	13 (15.3%)	p=0.718 [†]
	有	72 (80.0%)	75 (81.5%)	72 (84.7%)	
前治療	無	0 (0.0%)	2 (1.9%)	5 (4.6%)	p=0.054 [†]
	有	109 (100.0%)	102 (98.1%)	104 (95.4%)	
前治療薬トリプタン系使用	無	15 (13.8%)	15 (14.4%)	21 (19.3%)	p=0.504 [†]
	有	94 (86.2%)	89 (85.6%)	88 (80.7%)	

* : いずれの検定も有意水準両側15%とした。

† : Fisherの正確検定

†† : Kruskal-Wallis検定

1) MWA : migraine with aura

2) MWOA : migraine without aura

表5 治験薬服用時の患者背景 (FAS) (2)

		プラセボ群 (n=109)	1 mg 群 (n=104)	2.5mg 群 (n=109)	検定*	
前治療 (トリプタン系) 無効剤数	1 剤	18 (81.8%)	15 (78.9%)	18 (94.7%)	p=0.350 ^{††}	
	2 剤	4 (18.2%)	4 (21.1%)	1 (5.3%)		
合併症	無有	49 (45.0%)	42 (40.4%)	55 (50.5%)	p=0.349 [†]	
	有	60 (55.0%)	62 (59.6%)	54 (49.5%)		
1 ヶ月あたりの緊張型頭痛	無有	84 (77.1%)	79 (76.0%)	87 (79.8%)	p=0.791 [†]	
	有	25 (22.9%)	25 (24.0%)	22 (20.2%)		
緊張型頭痛の頻度 (日/月)	平均±標準偏差	5±3	4±3	6±3		
片頭痛発作の重症度	中等度	86 (78.9%)	75 (72.1%)	81 (74.3%)	p=0.498 [†]	
	重度	23 (21.1%)	29 (27.9%)	28 (25.7%)		
発作発現から服用までの時間 (時間)	≤4	88 (80.7%)	76 (73.1%)	89 (81.7%)	p=0.250 ^{††}	
	4<	21 (19.3%)	28 (26.9%)	20 (18.3%)		
発作発現から服用までの時間 (4 時間以内の内訳)	≤2	70 (79.5%)	65 (85.5%)	72 (80.9%)		
	2<~≤4	18 (20.5%)	11 (14.5%)	17 (19.1%)		
服用時の前兆の有無	前兆なし	100 (91.7%)	93 (89.4%)	100 (91.7%)	p=0.806 [†]	
	前兆あり	9 (8.3%)	11 (10.6%)	9 (8.3%)		
服用時の臨床的支障度	グレード0	1 (0.9%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	p=0.244 ^{††}	
	グレード1	27 (24.8%)	21 (20.2%)	20 (18.3%)		
	グレード2	57 (52.3%)	56 (53.8%)	54 (49.5%)		
	グレード3	24 (22.0%)	25 (24.0%)	34 (31.2%)		
服用時の 随伴症状	悪心	無有	35 (32.1%)	26 (25.0%)	26 (23.9%)	p=0.346 [†]
		有	74 (67.9%)	78 (75.0%)	83 (76.1%)	
	嘔吐	無有	105 (96.3%)	103 (99.0%)	106 (97.2%)	p=0.544 [†]
		有	4 (3.7%)	1 (1.0%)	3 (2.8%)	
光過敏	無有	20 (18.3%)	24 (23.1%)	29 (26.6%)	p=0.355 [†]	
	有	89 (81.7%)	80 (76.9%)	80 (73.4%)		
音過敏	無有	35 (32.1%)	34 (32.7%)	30 (27.5%)	p=0.682 [†]	
	有	74 (67.9%)	70 (67.3%)	79 (72.5%)		
片頭痛予防薬の併用	無有	60 (55.0%)	55 (52.9%)	59 (54.1%)	p=0.950 [†]	
	有	49 (45.0%)	49 (47.1%)	50 (45.9%)		

* : いずれの検定も有意水準両側 35%とした。

† : Fisher の正確検定

†† : Kruskal-Wallis 検定

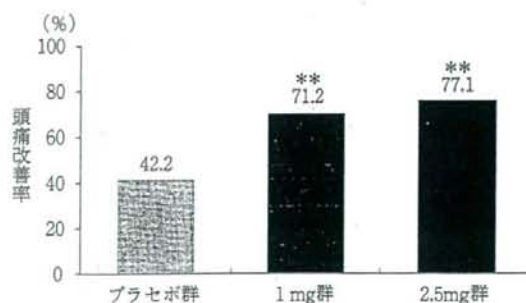


図3 服用4時間後の頭痛改善率 (FAS)

** : p<0.001 (対プラセボ群, χ^2 検定)

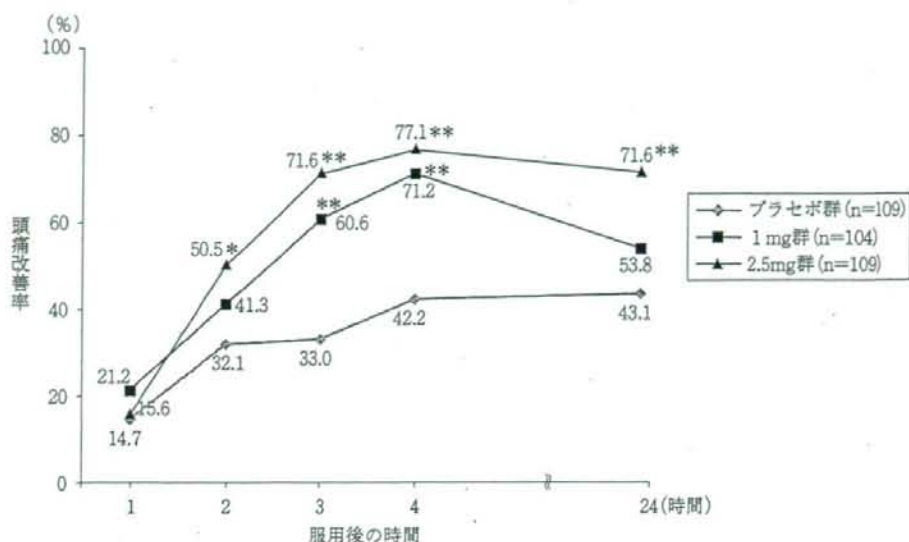


図4 頭痛改善率の推移

†: 主要評価項目である治験薬服用4時間後の頭痛改善率もあわせてプロットした

*: $p=0.006$, **: $p<0.001$ (対プラセボ群, χ^2 検定)

者と治験薬服用4時間後に随伴症状を有する患者の割合(発現率)を図5に示した。治験薬服用4時間後における各随伴症状の発現率は、1 mg群および2.5 mg群いずれにおいてもプラセボ群に比し有意に低かった。

(4) 治験薬服用4時間後から24時間後までの頭痛改善の持続

治験薬服用4時間後から24時間後まで頭痛改善が持続した患者の割合は、プラセボ群の26.6% (29/109例)に対し、1 mg群では40.4% (42/104例)、2.5 mg群では61.5% (67/109例)であり、用量に伴って増加した。

(5) 治験薬服用24時間後までの頭痛再発の有無、および頭痛再発までの時間

治験薬服用24時間後までに頭痛再発があった患者の割合(再発率)は、プラセボ群の23.9% (11/46例)と1 mg群の24.3% (18/74例)で大きな違いはなかったが、2.5 mg群では約1/2の11.9% (10/84例)に減少した(図6)。頭痛再発に至るまでの時間(中央値)は、プラセボ群、1 mg群および2.5 mg群でそれぞれ6.5時間、15.0時間および15.3時間であった。

4. 安全性の評価

有害事象および副作用の発現状況を表6に示した。

1) 有害事象

有害事象の発現率はプラセボ群44.5% (49/110例)、1 mg群27.9% (29/104例)、2.5 mg群25.7% (28/109例)であり、このうち治験薬との因果関係を否定できなかった有害事象(副作用)の発現率は、プラセボ群25.5% (28/110例)、1 mg群16.3% (17/104例)、2.5 mg群12.8% (14/109例)であった。いずれの事象も軽度もしくは中等度であり、死亡または重篤な有害事象は発現しなかった。発現率の高かった有害事象は「悪心」、「嘔吐」、「聴覚過敏」であり、いずれも発現率は実薬群に比しプラセボ群で高かった。

一方、トリプタン系薬剤に一般的に多くみられるとされる有害事象(めむけ、倦怠感、しびれその他の異常感覚、心血管系の自覚症状)の発現率は、投与群による違いがなかった。また、いずれも中等度または軽度で、処置することなく発現日翌日までに回復した。

2) 臨床検査値

試験期間中に発現した臨床検査値異常変動のう

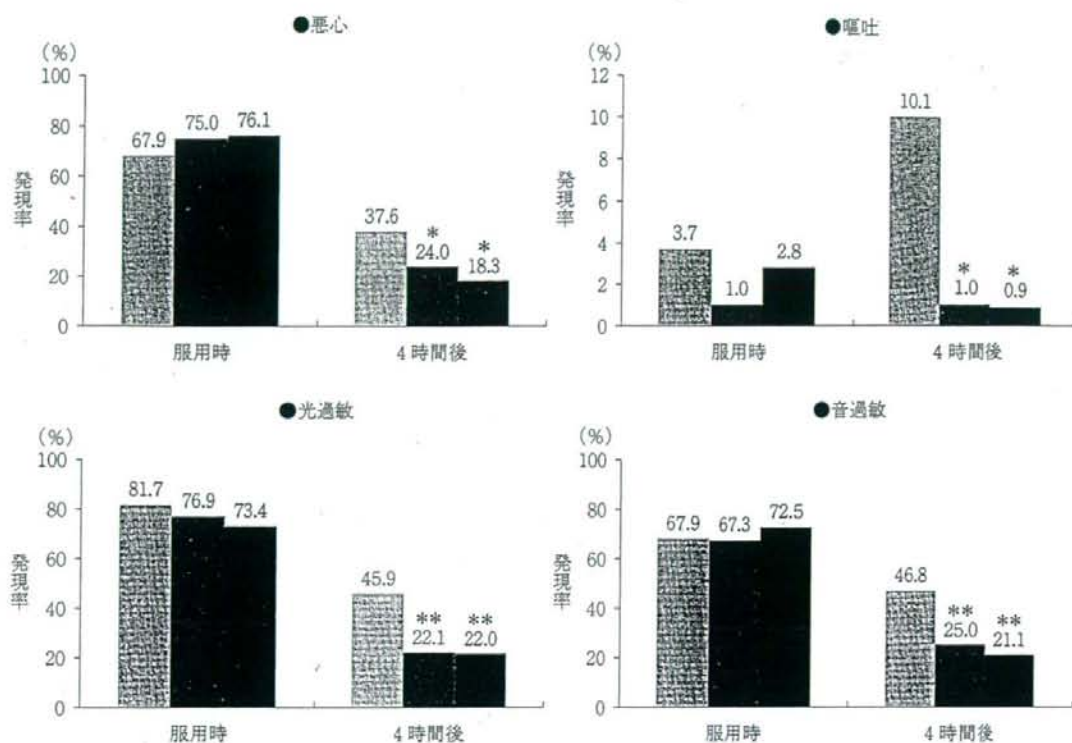


図5 各種随伴症状を有する患者割合

〇: プラセボ群 (n=109), ■: 1 mg 群 (n=104), ▨: 2.5 mg 群 (n=109)

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.001$ (対プラセボ群, χ^2 検定)

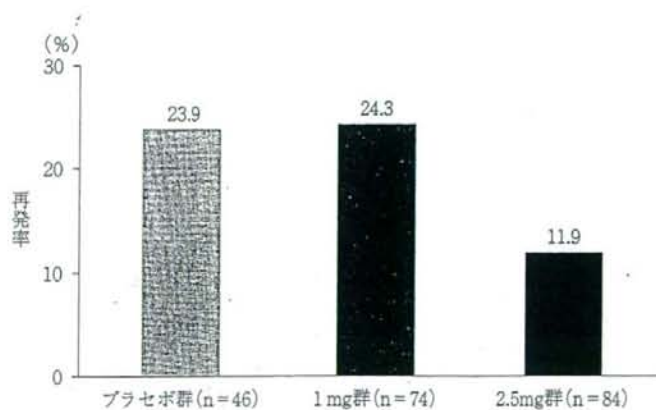


図6 頭痛再発があった患者割合

表6 有害事象および副作用の発現状況

		プラセボ群				1mg群				2.5mg群			
		評価例数	発現例数	発現件数	発現率(%)	評価例数	発現例数	発現件数	発現率(%)	評価例数	発現例数	発現件数	発現率(%)
有害事象	全有害事象	110	49	69	44.5	104	29	48	27.9	109	28	41	25.7
	臨床検査値異常変動を含まない	110	39	51	35.5	104	25	34	24.0	109	28	34	25.7
	臨床検査値異常変動	110	16	18	14.5	104	8	14	7.7	109	4	7	3.7
副作用	全副作用	110	28	37	25.5	104	17	29	16.3	109	14	18	12.8
	臨床検査値異常変動を含まない	110	16	23	14.5	104	12	18	11.5	109	14	15	12.8
	臨床検査値異常変動	110	13	14	11.8	104	6	11	5.8	109	2	3	1.8

ち、有害事象の発現率はプラセボ群 14.5% (16/110 例)、1mg群 7.7% (8/104 例)、2.5mg群 3.7% (4/109 例)であり、このうち治験薬との関連性が否定できない異常変動(副作用)の発現率は、プラセボ群では 11.8% (13/110 例)、1mg群 5.8% (6/104 例)、2.5mg群 1.8% (2/109 例)であった。各臨床検査値の治験薬服用前後の変化について明確な傾向はみられず、臨床的に問題と考えられる臨床検査値の異常も認められなかった。

3) バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

治験薬服用前後の血圧および脈拍数は、プラセボ群、1mg群および2.5mg群でいずれも大きな変化はなく、治験薬の影響は認められなかった。12誘導心電図については有害事象と判定された心電図異常はなく、治験薬服用後に異常を示した症例の数は、各群とも同程度であった。いずれの検査項目においても、臨床的に問題があると考えられる異常は認められなかった。

III 考 察

今回、我々は片頭痛患者を対象にプラセボを対照とした二重盲検比較法により、ナラトリプタン 1mg、2.5mgを単回経口投与し、本剤の用量反応性を検討するとともに有効性および安全性を検討した。

有効性に関しては、主要評価項目である治験薬服用4時間後の頭痛改善率(治験薬服用時にグレード

3またはグレード2の頭痛がグレード1またはグレード0に軽減した患者の割合)は、プラセボ群 42.2%、1mg群 71.2%、2.5mg群 77.1%であり、実薬群ではプラセボ群と比較して有意に高く(いずれも $p < 0.001$)、用量反応性が認められた。

片頭痛の急性期治療におけるトリプタン系薬剤の有効性は、各種エビデンスから明らかにされており、安全性も評価されているが、残された治療上の問題点として頭痛再発が指摘されている。再発は、片頭痛発作発現後すみやかにトリプタン系薬剤を服用し、早期に発作を抑えることによって、ある程度回避することは可能とされるが⁵⁾、一般にトリプタン系薬剤使用者の約2~4割に再発の問題がある⁶⁾。ナラトリプタンの半減期は約5時間と、本邦で使用可能なトリプタン系薬剤の中では最も長く、本治験においても、ナラトリプタン 2.5mgでは、治験薬服用4時間後に77.1%の頭痛改善、投与24時間後にも71.6%の改善が認められ、服用4~24時間以内の頭痛再発率は11.9%と、持続的な効果および再発抑制効果が認められた。このことから、ナラトリプタン 2.5mgは、発作持続時間が長い患者、一般的に発作持続時間が長いとされる月経に関連した片頭痛発作の患者⁷⁾、トリプタン系薬剤によって頭痛改善が得られるものの再発を繰り返す患者などにおいて有益であることが示唆された。

また片頭痛発作では、頭痛(痛み)のみならず悪心、嘔吐等の随伴症状も患者の生活に多大な悪影響をおよぼす。本治験で「悪心」、「嘔吐」、「光過敏」、「音過敏」に対する効果を検討したところ、いずれ

の項目も用量に依存して症状が改善され、本剤が随伴症状に対しても有効であることが示された。

海外における臨床試験によれば、ナラトリブタンは片頭痛の急性期治療薬として有効であり、効果が持続し、安全性が高いと報告されており²³⁾、本治験の結果と一致する成績であった。このことから、ナラトリブタンは本邦の片頭痛患者に対しても片頭痛の急性期治療薬として有効であり、忍容性も良好であると考えられるとともに、片頭痛患者の頭痛改善の持続や再発に対して有用である可能性が考えられた。

安全性に関しては、特に目立った副作用は認められず、本剤の有害事象の発現率はプラセボ群を下回った。発現率の高かった有害事象は「悪心」、「嘔吐」、「聴覚過敏」であり、いずれも発現率は実薬群に比しプラセボ群が高かった。この理由としては、プラセボ群において片頭痛発作が進展し、治験薬服用後に片頭痛の随伴症状が発現した患者、あるいは治験薬服用時に存在していた随伴症状がさらに悪化した患者が多かったためと考えられた。

さらにトリブタン系薬剤に特徴的とされる有害事象（ねむけ、倦怠感、しびれその他の異常感覚、心血管系の自覚症状）の発現も低かった。その他臨床検査値や理学検査（血圧、脈拍数）に関しても、臨床的に問題となる異常変動は認められなかった。この良好な忍容性プロファイルから、本剤は他のトリブタン系薬剤で副作用の問題があった患者や、初めてトリブタン系薬剤を使用する患者にも処方しやすい薬剤であることが示唆された。

ま と め

片頭痛患者を対象にプラセボを対照とした二重盲検比較法により、ナラトリブタン1mg、2.5mgを単回経口投与し、本剤の用量反応性を検討するとともに有効性および安全性を検討した。本治験の結果より、治験薬服用4時間後の頭痛改善率は、1mg群および2.5mg群でいずれもプラセボ群に対して有意に高く、用量反応性が認められた。また片頭痛発作に伴う随伴症状に対しても有意に改善した。さら

に、2.5mg群では治験薬服用2時間後から24時間後まで頭痛改善が認められ、治験薬服用4時間後から24時間後までの頭痛改善の持続の割合も高かった。また治験薬服用24時間後までの頭痛再発の割合は、プラセボ群、1mg群に比し低かった。一方、1mg群および2.5mg群は、いずれもプラセボ群に比し有害事象発現率および副作用発現率が低く、安全性に大きな問題はないと考えられた。

以上より、ナラトリブタンは片頭痛発作に対して安全かつ有効な治療薬であると考えられ、本剤の推奨用量は2.5mgであると判断された。本邦の片頭痛治療に新たな製剤プロファイルをもつナラトリブタンが加わることで、これまで以上に患者の多様な症状や状況に合った治療オプションの選択が可能となり、より多くの片頭痛患者の救済を実現することが期待される。

文 献

- 1) 荒木信夫：「II. 片頭痛 2. 病態生理」, 日本内科学会雑誌, 2001; 90(4): 589-94.
- 2) Klassen A, et al: Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Headache*. 1997; 37: 640-5.
- 3) Mathew NT, et al: Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology*. 1997; 49: 1485-90.
- 4) イミグラン錠50に関する資料(申請資料概要)
- 5) Christian L: Strategies to improve migraine treatment results. *Drugs*. 2006; 66(suppl 3): S9-16.
- 6) Géraud G, et al: Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache*. 2003; 43: 376-88.
- 7) Granello F, et al: Characteristics of menstrual and nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centres. *Cephalalgia*. 2004; 24: 707-16.

肩こりと緊張型頭痛

平田 幸一

(日本頭痛学会誌, 35: 15-18, 2008)

Key words: 病態生理, 中枢性要素, 末梢性要素

はじめに

肩こりが学術的な用語ではないことは明らかである。これまでの多くの検討から、肩こりとは、後頸部から肩および肩甲骨背部にかけての筋肉の緊張感や疲労感が混ざり合ったある種の不快感、違和感あるいは鈍痛などの症状であり、訴えであろうと考えられている¹⁾。一方、緊張型頭痛 (tension-type headache: TTH) の罹患率は、世界的に一般集団における生涯有病率は30%以上との報告もあり、わが国でも20%といわれ、機能的頭痛のなかで最も多いと考えられている²⁾。これはまたすべての疾患のなかで最も多いもののひとつであり、実際、実地医家における診断・治療の重要性は非常に高いものといえる。いうまでもなく、肩こりは古くからTTHの中心症状として最も重要なものと思われてきた。しかし、一方で、肩の張り、痛みは片頭痛の前駆として重要であり、肩こりイコールTTHという安易な診断方式は意味をなさないばかりか誤診につながりかねないとも言われている³⁾。

しかし、TTHは以前には緊張性頭痛、筋収縮性頭痛と呼ばれ、いまだにこの名称を使用する医師も多い。これは、まさに筋の緊張が肩こりをもたらすことを関連づけて想起させるのに相応しい名称であったし、事実、肩こりとTTHの発症に筋緊張を誘発させるうつむき姿勢などが重要であるとの提唱も受け入れられてきた。病態生理的側面からは、TTHでは筋膜、とくに頭蓋周囲の筋膜の痛み感受性が増しており、そこからの末梢感覚入力の影響受容増加が中枢の感覚過敏に関与しているとの報告など、肩こりを病態生理学的に裏付ける検討も始まっている。本稿では誰もが疑問に思う、肩こりとTTHの古くて新しい関連を中心に述べる。

A. 肩こりについて

肩こりの語源

肩こりの定義について、学術的なコンセンサスは得られていない。これまでの多くの文献から、「肩こりとは病名ではなく、後頸部から肩および肩甲骨背部にかけての筋肉の緊張感や疲労感が混ざり合った一種の不快感、違和感、鈍痛などの症状、愁訴」といわれている⁴⁾。それでは、欧米で肩こりという単語はあるのであろうか？肩凝りという言葉に対応する欧米の用語はない、というのがわれわれの常識となっている。shoulder stiffness, Schulterspannungといった、似たような

英語やドイツ語があることはあるのだが、これらは日本語の肩凝りには対応せず、むしろ五十肩のような肩関節のこわばりを意味するものようであると岩田は記載している⁵⁾。また、平林も欧米では肩こりに該当する適当な用語はなく、その代わりに neck pain が使われていると述べている⁶⁾。彼は「肩こりの一つの病態」を学会誌に投稿したときにも、タイトルの英訳に苦労したという。査読委員が「painとは違うだろう」ということで、結局、stiff shoulderに落ち着いたが、未だに名訳ならぬ迷訳だと述べている。しかし、前述したように実際にはstiff shoulderでは肩関節の拘縮になるし、当時のClowardの論文では椎間板性のneck painとされていたからである⁷⁾。

欧米の神経学の代表的教科書、例えばPrinciples of Neurologyなどを紐解いても、Pain in the back, neck, and extremitiesのchapterには肩こりを表すものではなく、それどころかそれに類する、機能的の障害自体、全くみあたらないのである¹⁰⁾。この理由として「肩」という言葉の意味が、東洋医学と西洋医学では全く異なっていることがあげられるのかも知れない⁸⁾。また、よく知られているように国際頭痛分類第2版におけるTTHの診断基準にもそれはみあたらない¹¹⁾。これはいったい何を意味するのであろうか？頭痛臨床場面でもっともよく行なわれる、問診用語に「肩こりはありますか？」という用語があるにもかかわらずである。

凝り性の人凝った(精細な)細工などに凝る(熱中する)と、肩が凝るといわれるように、この「凝る」という言葉の含意は誠に深い。このように肩こりは世界に類をみない日本語といえるが、実は肩こりの語源は意外に明治時代にしか遡れないようである。

古語辞典をみても、歌舞伎や浄瑠璃の世界では、「肩がつかえる、肩が詰まる」ので、「肩を打って進ませよう」となっている。1800年代初頭の俗語辞典「俚言集覧」では、早うちかた(現在でいう狭心症もしくは石灰性腱板炎)があるのみで、肩こりの記載はないとされているが、1810年頃に大阪で出た一枚刷りの言葉遊びの板「おどけむりもんどろ」には「〜かたでもなくてこってじゃとといふがごとし」とある⁹⁾。しかし、三笠は、江戸から明治にかけては按摩、肩凝りが使われ、その後、肩こりは変わり、1900年代初頭に肩凝りに変わったのではないかと述べている¹²⁾。肩といえば、凝るという位に用例として密接に結びつくようになったのは、やはり明治末期(二葉亭四迷「其面影」(1906刊)、伊藤左千夫「野菊の墓」(1906刊)、夏目漱石「門」(1910年刊)¹³⁾、「明暗」(1916年刊))としてよいと



図1 真っ直ぐな頸となで肩

する見解が国語学の方野でも支持されている。

一方、医学の方野では、中国 3000 年の歴史をもつ「傷寒論」には、「項背痛」とあり、首、肩、背中上部がこわばると述べられているそうである。わが国での肩こりに関する最初の論文は、瀬川昌善による「痙癖(けんべき)―特殊肩痛」(1896)とされている¹⁰⁾。瀬川昌善は日本頭痛学会理事の瀬川昌也の曾祖父であり、不思議な因縁があると感じざるを得ない。彼は、東京大学医学部卒業後、明治 21 年、ドイツに留学、同 24 年に帰国し、千葉県高等学校(現 千葉大学)医学部部長を経て本所・深川区(現 江東区)に江東病院を設立、明治 35 年(1902 年)に現在の御茶ノ水の地に瀬川小児病院を開設しこれが後の瀬川小児神経学クリニックに引き継がれているのである¹¹⁾。

痙癖(けんべき)はけんびきに変化し、前述の痙(しゃく)の一種といわれている。広辞苑によるとこれには spasms の意があり、頸から肩にかけての筋がつかれる病気をさすという。リウマチ性背痛症や単なる肩こりといわれている。

時代はとんで最近、この肩こりが整形外科領域で取り上げられ、研究が進められたのは、いわゆる鞭打ち損傷や労資紛争の火種となった頸肩腕症状の主症状としてであり、かつては熱心に論議された経緯がある¹²⁾。

定義と発症機序

肩こりを経験したことのない人に、肩こりの実感を理解して貰うことは意外に難しい。単なる項部痛でもなく、ましてや肩関節の拘縮でもないからである。

平林、松崎は、項から肩甲骨周辺にかけての「筋肉のこわばりと疲労感が混ざった一種の不快感」の他に、「揉んで貰うと快い」を付け加えることにしている¹³⁾。実際、肩こりのない人では、もみほぐしは痛みであり、少なくとも快感はない。単なる疲労性の筋肉のこわばりであるにせよ、反射性の筋れん縮であるにせよ、れん縮状態にある筋肉をもみほぐすことは当然、肩こり症状の改善につながる。

肩こりなど一度も経験したことがない人がいることも事実である。肩がこる人とこらない人の素因の差はどこにあるの

0. 原因不明
1. 下記の 2～9 の因子の二つ以上
2. 口・顎部の機能異常
3. 心理社会的ストレス
4. 不安
5. うつ
6. 妄想や妄想概念としての頭痛
7. 筋性ストレス
8. 緊張型頭痛に対する薬剤過剰摂取
9. 他の器質性疾患により緊張型頭痛が増悪

図2 消滅した緊張型頭痛の項目(国際頭痛分類第1版(ICH-D-I)分類:緊張型 2.3¹⁴⁾)

か? 残念ながらもまだ不祥といわざるをえないが、とくにいわゆる細身の体系の女性に多いことは事実であろう。

肩こりになり易い体質のまず第 1 は、女性にとっては宿命ともいえる「筋力の弱さ」と体の柔軟性である。女性ホルモンもたらす筋肉の発育不良や体の柔軟性の典型は「なで肩」「柳腰」に代表される日本的美形の体形・体質といえる。いわゆる straight neck は若年女性に多くみられ、TTH の臨床現場でしばしば病態説明に用いられるのは、よく知られた事実である(図 1)。肩甲骨周囲の筋肉の発育不良は、筋力のスタミナ不足を招くだけでなく、胸郭出口症候群を起こしやすい体形ともいえる¹⁴⁾。

第 2 は、「血行の不良」である。低血圧気味で、貧血もちの人が冷房の効いた部屋に長時間じっと動かずに、読書や指先だけ使う趣味や仕事に没頭していれば、こわばった筋肉で静脈が圧迫され、筋肉には疲労物質が溜るとい説である。ただ、これには自律神経の不安定性が関与しているのであろうと平林は推測している¹⁵⁾。

第 3 は、「頸部椎間板の加齢(老化)」である。加齢に伴う椎間板の変性は成長終了の時点、つまり 20 歳前後から始まる。椎間板の水分含有量が減少することによって衝撃吸収能や頸部の運動機能が低下すると、その時に生じる刺激が脊髄-洞神経を介する反射によって肩甲骨周囲筋を収縮させ、それが筋肉の疲労を招き、肩こりを惹起するものと考えられている。しかし高齢に達すると、椎間板の変性は極度に達し、椎間は狭小化し、椎体の辺縁に生じた骨棘は可動性を減少させ、安定化するため、心身のストレスフルな環境から解放されることもあって、肩こりの軽快することが多い。国民生活基礎調査の年代別頻度もそれを如実に示している¹⁶⁾。

第 4 は、「心と体の緊張」である。肩こりは、性格的に几帳面で緊張性の人に多くみられる。後述するが、この心と体の緊張は TTH の項目(国際頭痛分類第 1 版(ICH-D-I)分類¹⁴⁾からは消滅し(図 2)、肩こりの一次性頭痛における診断的価値をより、小さなものにしてしまうとされる。

肩こりの原因としてをまとめると図 3 のように分けることができるが¹⁶⁾、実際には、これらの原因が単独に、あるいはしばしば重複して肩こりを引き起こしているといえる。

病態生理

肩こりの主な病態について、システマティックな検討はないが、平林は¹⁷⁾筋肉の疲労を基盤として生じる筋肉のこわばりと考えるのがもっとも妥当としている。筋肉中の疲労物質は、