

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本神経学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	7 位 (全 8 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	candesartan cilexetil (カンデサルタン シレキセチル)
	販売名	ブロプレス
	会社名	武田薬品工業
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	片頭痛発作の抑制
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、成人にはカンデサルタン シレキセチル(以下カンデサルタン)として1日1回8mgを内服する。なお、血圧の状況に応じて適宜増減するが、1日12mgを超えないこととする。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性に係る基準」への	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>片頭痛は嘔吐やめまいを伴う激しい頭痛で、日常生活に大きな支障をきたす疾患である。片頭痛治療薬であるトリプタン製剤の効果や、片頭痛における脳生理学の研究が進むにつれて、数多くの片頭痛患者の存在が明らかになった。片頭痛は頭に起きる疼痛そのものだけでなく、嘔吐、めまいを伴うため日常生活に著しい障害をもたらす発作的疾患である。そのため、ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患に相当するものと考えられる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>(1) 日本人における片頭痛と予防薬の必要性について</p> <p>片頭痛の有病率はおおよそ国民の10%程におよび、女性では20%近くに上り、片頭痛による経済損失効果は年間6000億円にのぼるとも試算されている。古典的には片頭痛は、閃輝暗点などの視覚前兆ののち、拍動性の頭痛が起きて、めまいや嘔吐の付随症状を伴い、高齢者にはほとんど起きないものとされてきた。しかしながら、片頭痛の特異的治療薬であるトリプタン製剤が使用されるようになり、片頭痛に罹患されている患者は予想よりもはるかに多く、その病像も様々であることが明らかになってきた。</p> <p>また、片頭痛は悪化する傾向を持ち、解熱鎮痛薬の頻用などで対応して適切な加療を行わないと、連日の難治の頭痛へと増悪する。このような変容性片頭痛とよばれる頭痛は、典型的でない症状であるため緊張型頭痛とも紛らわしく、適切な治療を受けていない患者が多数存在する。</p> <p>片頭痛は脳の興奮性の増大、脳血管の異常拡張と、三叉神経の異常興奮などにより悪化、継続していくことが示唆されている^{1,2,3)}。脳血管のセロトニンレセプターへの選択的アゴニストであるトリプタン製剤は過拡張におちいつている脳血管の正常化作用だけではなく、中枢抑制作用の両者を有するため、片頭痛に大きな効果を持つ事が報告されている⁴⁾。</p> <p>片頭痛の頻発による痛み刺激の増加は、持続的な脳興奮である中枢感作(central sensitization)を引き起こし、連日のように頭痛が起きる変容性片頭痛へと悪化していく⁵⁾。こういった変容性片頭痛や、片頭痛が頻発する患者は数多く存在する。その加療には、脳血管収</p>
---	--

	<p>縮薬であるトリプタン製剤だけでは不十分であり、片頭痛予防薬が必須である。片頭痛は脳血管拡張と、脳の痛みに関連する神経回路の過敏性によって引き起こされるため、脳血管を安定化させる薬剤と脳神経を鎮静化させる薬剤の両者が片頭痛予防薬としてよく用いられる。先日片頭痛へも認可されたバルプロ酸は脳神経の鎮静薬の代表薬で、数多くの片頭痛患者への福音となった。一方、脳血管を安定化させるための片頭痛予防薬が待望されている。</p> <p>(2) 国内で現在承認されている予防薬について 片頭痛の加療には、発作時のトリプタン製剤と頻度と強度が高い患者のための片頭痛予防薬の両者が必要であることは前述した。片頭痛の頻度や強度を悪化させているのは、脳血管の不安定さと脳神経の過敏性の相互作用である。脳神経の過敏性を低下させるバルプロ酸は認可されたが、脳血管を安定化させるための承認されている薬剤はカルシウムチャンネル拮抗薬であるロメリジンの1種類の薬のみである。ロメリジンは、36週間の観察を行った結果、1972年に承認された抗セロトニン薬であるジメトチアジンメシル酸塩（ミグリステン）と同等の予防効果が認められたとのことで、1999年に承認された。しかしながら、その効果は限定的で、脳血管作動性の予防薬が待たれていた。</p> <p>(3)カンデサルタンの片頭痛治療における必要性 カンデサルタンはもともと高血圧治療に用いられる angiotensin II receptor blocker (ARB) であり、世界で広く用いられている。カンデサルタンは末梢血管に作動して降圧作用を有する一方、脳血管における抗炎症作用、血管安定作用が報告されている^{7, 8)}。こういった脳血管への抗炎症、安定作用が脳卒中への予後改善につながる基礎的な報告も蓄積されている⁹⁾。 アンジオテンシン I 変換酵素阻害薬(ACE-i)や ARB の片頭痛予防に対する有効性は知られていた^{10, 11)}。さらに最近、アンジオテンシン I 変換酵素の遺伝子変異と片頭痛や血管障害の関連について報告がなされ^{12, 13)}、アンジオテンシンによる脳血管異常と片頭痛の基礎的な理解が深まりつつある。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		豪国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
英国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
加国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	ガイドライン名		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		用法・用量 (または用法・																																																
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	ガイドライン名																																																									
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)																																																									
	用法・用量 (または用法・																																																									

		用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	欧州	ガイドライン名	EFNS8 (European Federation of Neurological Societies): C(C = drugs of third choice) EFNS guideline on the drug treatment of migraine - report of an EFNS task force. Eur.J.Neurol 13 (6):560-572, 2006. ¹⁴⁾
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>片頭痛発作の抑制</u>
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	一日一回 16 mg まで。
		ガイドラインの根拠論文	Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. JAMA. 2003 Jan 1;289(1):65-9. (参考文献 15)
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
ガイドライ ンの根拠論 文			
備考			

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<海外における臨床試験等>

1) 片頭痛に対するカンデサルタンの効果については二重盲検試験が行われている。カンデサルタン 16 mg / 日 12 週間の観察の結果、プラセボに比して頭痛強度、頻度、発作時間の短縮などに有意差をもって効果があることが報告されている¹⁵⁾。また、

<日本における臨床試験等>

1) 8 例の高血圧を有する片頭痛患者に対して、カンデサルタンを投与したところ Migraine Disability Assessment score が投与前の 29.4 から 9 ポイントと低下することが報告された¹⁶⁾。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) 1) Candesartan Versus Propranolol for Migraine Prevention, Norwegian University of Science and Technology, NCT00884663 として、プロプラノロール 160 mg とカンデサルタン 16 mg およびプラセボによる二重盲検試験が行われている。(試験は遂行中)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) The evolving management of migraine. Ashkenazi, Avi; Silberstein, Stephen D. Current Opinion in Neurology: June 2003 - Volume 16 - Issue 3 - pp 341-345, Headache

片頭痛治療全般をオーバービューする目的の本論文内において、片頭痛発作治療薬および片頭痛予防薬についてのレビューが行われている。抗てんかん薬であるトピラマートなどにひき続いて、アンジオテンシン II 受容体阻害薬 (angiotensin II receptor blockade) であるカンデサルタンが紹介されている。

2) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for the prevention of migraines. Gales BJ, Bailey EK, Reed AN, Gales MA. Ann Pharmacother. 2010 Feb;44(2):360-6. Epub 2010 Jan 19. Review.

アンジオテンシン II 変換酵素 (ACE) 阻害薬とアンジオテンシン II 受容体阻害薬の片頭痛予防効果に焦点を合わせて書かれた論文。1981年に ACE 阻害薬が慢性片頭痛に対して予防作用があることが見出され、リシノプリルの無作為プラセボ対照試験の片頭痛予防効果の有効性が確認されたことが記載され、その後、アンジオテンシン受容体阻害薬による 12,110 例に及ぶ無作為プラセボ対照試験についてレビューされている。その中で、さまざまなアンジオテンシン受容体阻害薬の中でもカンデサルタンがプラセボ比較試験において有効性であることが記載されている。

3) Candesartan cilexetil: an update. Joost, Alexander; Schunkert, Heribert; Radke, Peter Walter. Expert Opinion on Pharmacotherapy, Volume 12, Number 11, August 2011, pp. 1769-1780(12)

カンデサルタンの降圧作用を含め、それ以外の臨床応用について記載されたレビュー。降圧効果について及び心血管イベントや心不全など心血管系の合併症予防について記載された後、5. Broadening the usage of candesartan cilexetil の項において、5.2 Stroke and migraine として片頭痛予防効果が記載されている。

4) Prioritizing Prophylactic treatment of migraine in The Headache 3rd Ed, Jes Olesen, Peter J Goadsby, et al Eds, pp567-568, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

カンデサルタンの臨床的有用性++、科学的根拠++、副作用+として、バルプロ酸やβ遮断薬に次ぐ片頭痛予防療法薬として評価されている。

5) The role of prevention in Handbook of Clinical Neurology, Vol97 (3rd series) Headache, G Nappi & MA Moskowitz Eds, pp195-205, 2011.

片頭痛の予防薬の解説に、三環系抗うつ薬、β遮断薬、Caチャンネル遮断薬に並んで、ACE阻害薬及びARBが挙げられ、片頭痛の予防効果が証明されている薬剤としてカンデサルタンが記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>²⁰⁾

1) EFNS8 (European Federation of Neurological Societies): C(C = drugs of third choice)¹⁴⁾

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本頭痛学会 慢性頭痛診療ガイドライン (厚生労働科学研究費補助金こころの科学研究事業) II-3-7: カンデサルタンがグレード B で推奨されている。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) 上記 1 に記載した報告の他、頭痛を専門的に診療している医師により高血圧を伴う中高年の片頭痛患者に広く使用されている。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 片頭痛発作の抑制

<要望用法・用量について>

1) 降圧剤の保険適応使用方法である、1日1回4mg8mg、12mgま

で増量可能とするのが適切と考えられる。

通常カンデサルタン 4 m g から 8 m g で片頭痛予防効果が十分得られている。本邦での高血圧を伴う症例に対する使用経験の報告では 8 m g で十分な片頭痛予防効果が認められている。海外の文献ではカンデサルタン 16 m g の報告が多いが、本邦では 12 m g までの増量で十分と考えられる。

その根拠は以下の 2 点である。

(1) 本邦では、高血圧治療においても『通常、成人は 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 4～8 m g を経口服用し、必要に応じ 12 m g まで増量する。』とされ十分に臨床効果を得ていること。

(2) プロプラノロールとの二重盲検試験において、カンデサルタン 16 m g とプロプラノロール 160 m g が比較試験されている。一方、本邦ではプロプラノロールについては高血圧症において、『通常成人にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 30～60mg より投与をはじめ、効果不十分な場合は 120mg まで漸増し、1 日 3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。』とされていること。プロプラノロールについても海外の通常使用量が多いことが考えられる。

海外の降圧剤の用量設定は高用量であると考えられ、降圧剤としての使用量を勘案すると 12 m g までとすべきと考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) 通常の発作治療薬による片頭痛加療によっても、発作が頻回であったり頭痛発作が重度のときには片頭痛予防薬が考慮される。

2) バルプロ酸などの抗てんかん薬、アミトリプチリン、プロプラノロール塩酸ロメリジンが用いられる。

3) これら通常の予防薬でも片頭痛発作の改善が認められない際には、脳血管作動性薬剤として、カンデサルタンが考慮されるべきである。片頭痛は共存症として喘息を高頻度に有するが、喘息がある患者では、プロプラノロールは喘息発作重積を誘発する可能性があり使用できない。また、片頭痛と大うつ病の共存も有意に多いが、バルプロ酸やプロプラノロールは増悪させる可能性があり使用しづらい。このような症例にもカンデサルタンは必要である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 該当なし

5. 備考

<その他> 該当なし

1)

6. 参考文献一覧

- 1) One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. *Headache*. 2011 May;51(5):752-78. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01892.x.
Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ.
- 2) Regional cerebral blood flow during cortical spreading depression in rat brain: increased reactive hyperperfusion in low-flow states. Lauritzen M. *Acta Neurol Scand*. 1987 Jan;75(1):1-8.
- 3) The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999 Feb;19(2):115-27.
May A, Goadsby PJ.
- 4) Evidence for postjunctional serotonin (5-HT₁) receptors in the trigeminocervical complex. *Ann Neurol*. Goadsby PJ, Akerman S, Storer RJ. 2001 Dec;50(6):804-7.
- 5) Pain thresholds in daily transformed migraine versus episodic migraine headache patients. Kitaj MB, Klink M. *Headache*. 2005 Sep;45(8):992-8.
- 6) Candesartan augments ischemia-induced proangiogenic state and results in sustained improvement after stroke. *Stroke*. 2009 May;40(5):1870-6. Epub 2009 Mar 5.
- 7) Angiotensin II AT(1) receptor blockade ameliorates brain inflammation. Benicky J, Sánchez-Lemus E, Honda M, Pang T, Orecna M, Wang J, Leng Y, Chuang DM, Saavedra JM. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Mar;36(4):857-70. Epub 2010 Dec 8.
- 8) Protective mechanisms of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan against cerebral ischemia: in-vivo and in-vitro studies. Liu H, Kitazato KT, Uno M, Yagi K, Kanematsu Y, Tamura T, Tada Y, Kinouchi T, Nagahiro S. *J Hypertens*. 2008 Jul;26(7):1435-45.
- 9) Candesartan but not ramipril pretreatment improves outcome after stroke and stimulates neurotrophin BDNF/TrkB system in rats. Krikov M, Thone-Reineke C, Müller S, Villringer A, Unger T. *J Hypertens*. 2008 Mar;26(3):544-52.
- 10) ACE inhibitors for prophylaxis of migraine headaches. Bender WI. *Headache*. 1995 Sep;35(8):470-1.
- 11) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for the prevention of migraines. Gales BJ, Bailey EK, Reed AN, Gales MA. *Ann Pharmacother*. 2010 Feb;44(2):360-6. Epub 2010 Jan 19.
- 12) Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in migraine patients. Tronvik E, Stovner LJ, Bovim G, White LR, Gladwin

AJ, Owen K, Schrader H. BMC Neurol. 2008 Mar 26;8:4.

13) Migraine and coronary artery disease: an open study on the genetic polymorphism of the 5, 10 methylenetetrahydrofolate (MTHFR) and angiotensin I-converting enzyme (ACE) genes. Pizza V, Bisogno A, Lamaida E, Agresta A, Bandieramonte G, Volpe A, Galasso R, Galasso L, Caputo M, Tecce MF, Capasso A. Cent Nerv Syst Agents Med Chem. 2010 Jun 1;10(2):91-6.

14) EFNS guideline on the drug treatment of migraine - report of an EFNS task force. S. Evers, J. Afra, A. Frese, P. J. Goadsby, M. Linde, A. May, and P. S. Sandor. Eur.J.Neurol 13 (6):560-572, 2006.

15) Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. JAMA. 2003 Jan 1;289(1):65-9.

16) Efficacy of candesartan in the treatment of migraine in hypertensive patients. Owada K. Hypertens Res. 2004 Jun;27(6):441-6.

17) Candesartan Relieves Migraine. Laurie Barclay, MD. Medscape Medical News

18) The evolving management of migraine. Ashkenazi, Avi; Silberstein, Stephen D. Current Opinion in Neurology: June 2003 - Volume 16 - Issue 3 - pp 341-345. Headache

19) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for the prevention of migraines. Gales BJ, Bailey EK, Reed AN, Gales MA. Ann Pharmacother. 2010 Feb;44(2):360-6. Epub 2010 Jan 19. Review.

20) Candesartan cilexetil: an update. Joost, Alexander; Schunkert, Heribert; Radke, Peter Walter. Expert Opinion on Pharmacotherapy, Volume 12, Number 11, August 2011, pp. 1769-1780(12)

21) Migraine prophylaxis. Richard J Stark and Catherine D Stark. MJA 2008; 189 (5): 283-288