

片頭痛の急性期治療 最も有効な薬剤は結局どれ？

Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of Migraine

A Systematic Review and Meta-analysis

JAMA Network Open. 2021;4(10):e2128544.

2024年8月

国立病院機構長崎医療センター総合診療科・総合内科プログラム

作成 小川紗智 PGY-3

監修 西浦壮志、野口栞、森英毅

症例 20歳代 女性

【主訴】 頭痛、嘔気嘔吐

【現病歴】

小学生の頃から頭痛があり、頭痛と嘔吐で当院救急外来受診歴あり。画像検査で器質的疾患は除外され、片頭痛だろうと言われていた。

X-3日前より徐々に頭痛と嘔気が出現し、イブプロフェンで一時的には改善を認めながらも持続していた。

X日午前10時頃にイブプロフェンを内服したが効果はなく頭痛の増悪を認め、2度嘔吐もあった。

症状の改善に乏しいため、当科外来を受診した。

症例 20歳代 女性

【既往歴】

小児喘息

【生活歴】

Never smoker

アルコールなし

【バイタルサイン】

血圧 100/60mmHg、心拍数 60回/分、
呼吸数18回/分、体温 35.7℃

【身体所見】

項部硬直なし、副鼻腔圧痛なし、四肢麻痺なし
その他特記事項なし

【頭痛の性状】

- 前頭部のズキズキする痛みで、運動で増悪。
- 嘔気・感覚過敏を伴う。前兆なし。
- 月に3-4回の頭痛症状あり、年1回重たいものがある。

前兆のない片頭痛の診断基準

(国際頭痛分類第3版：ICHD-3, 2018)

- A. B～Dを満たす頭痛発作が5回以上ある
- B. 頭痛発作の持続時間は4～72時間
(未治療もしくは治療が無効の場合)
- C. 頭痛は以下の4つの特徴の少なくとも2項目を満たす
 - ① 片側性 ② 拍動性 ③ 中等度～重度の頭痛
 - ④ 日常的な動作（歩行や階段昇降）などにより頭痛が増悪する
あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける
- D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目をみたす
 - ① 悪心または嘔吐（あるいはその両方）
 - ② 光過敏および音過敏
- E. ほかに最適なICHD-3の診断がない

外来での評価と対応

診断：前兆のない片頭痛

イブプロフェンでも効果なし



院内で取り扱える採用薬**エレクトリプタン**を処方

2時間後には頭痛軽減し、帰宅可能に

臨床疑問

いかに片頭痛を管理する？

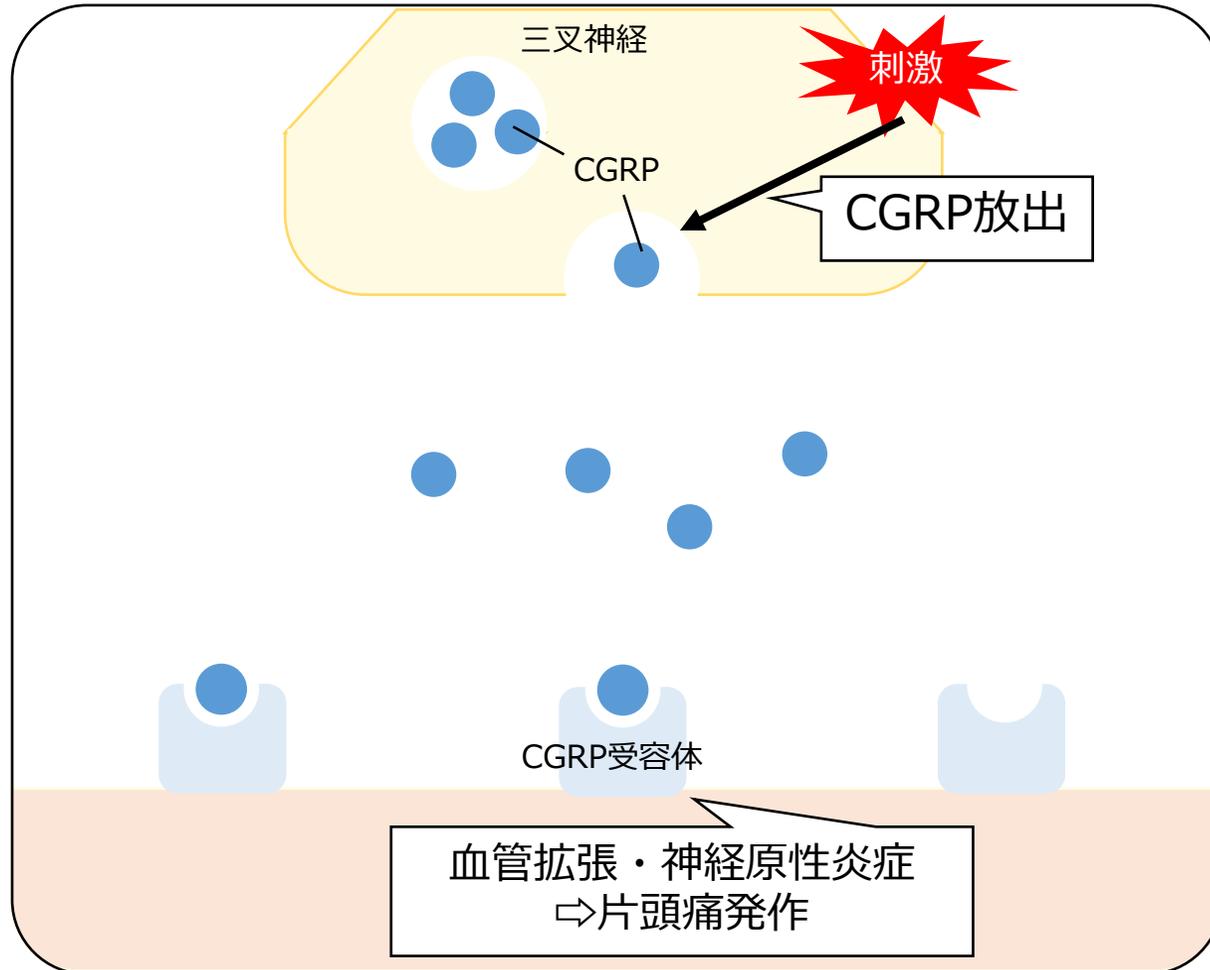
- ・ 予防薬：頻度的に適応→予防薬は開始を提案するとして…

院内取り扱い可能なトリプタン製剤を処方して幸い軽快されたが！

急性期治療：トリプタンもたくさんあるし、新規薬剤もある！

結局どの治療がベストだったんだろう??

片頭痛の機序

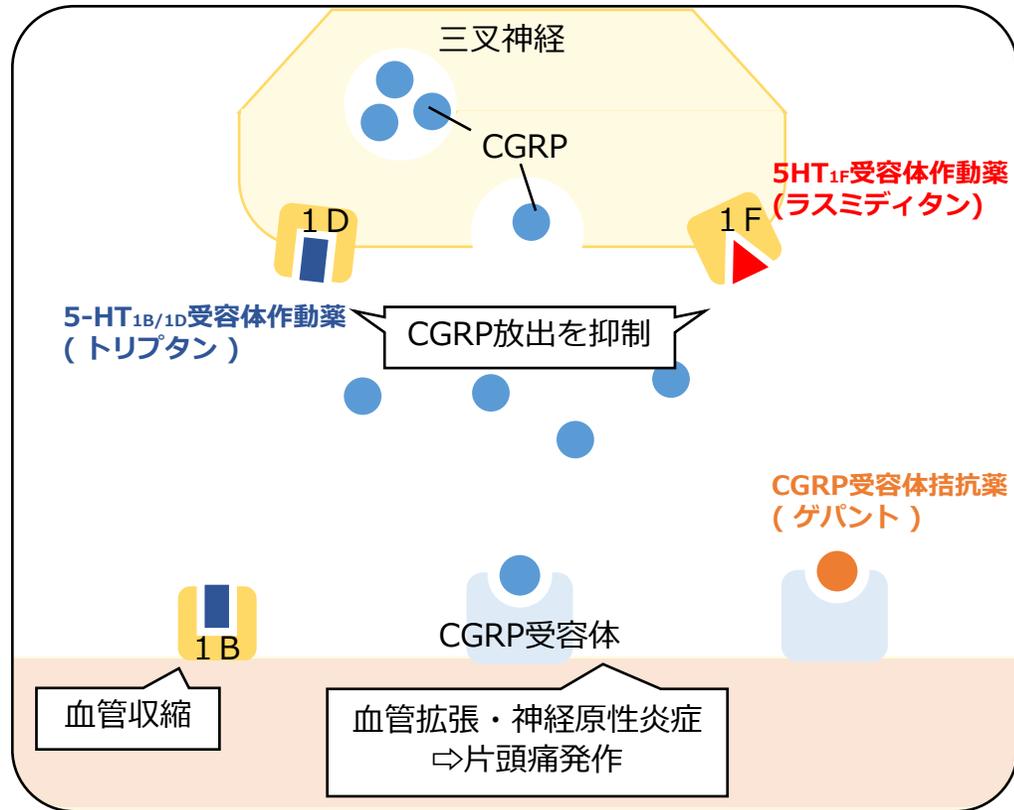


CGRP (カルシトニン遺伝子関連ペプチド)

〈三叉神経血管説〉
何らかの刺激によって
三叉神経終末や軸索より
CGRP等の神経伝達物質が放出
↓
脳や硬膜の血管に発現する
CGRP受容体に作用し
血管拡張や神経原性炎症をきたす

片頭痛発作

片頭痛の急性期治療薬



	トリプタン	ラスミディタン	ゲパント
血管収縮	+	-	-
CGRP放出抑制	+	+	-
CGRP受容体拮抗	-	-	+

①鎮痛薬

- ・アセトアミノフェン
- ・NSAIDS

②5-HT_{1B/1D}受容体作動薬

- トリプタン製剤
- 心血管リスクが高い場合は禁忌

③5HT_{1F}受容体作動薬

- ラスミディタン(レイボー®)
- ※2022年6月発売
- 心血管リスク高い人にも使用可能

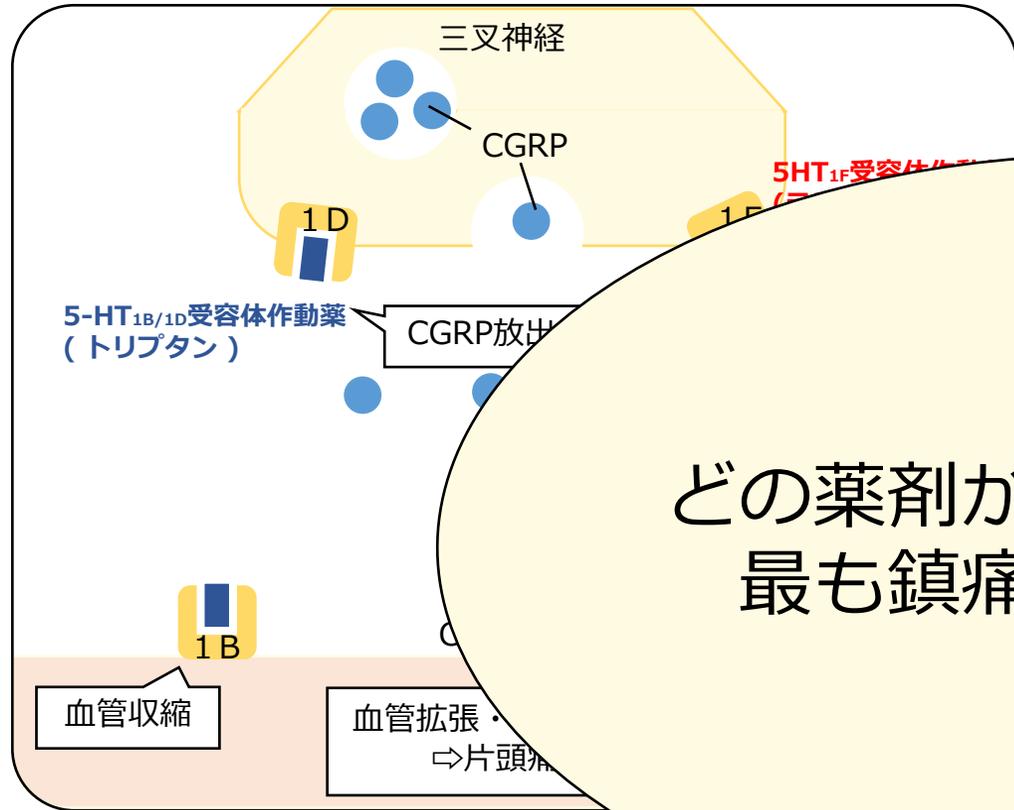
④CGRP受容体拮抗薬(ゲパント)

- ※日本では未承認

⑤その他

- ・制吐剤
- ・エルゴタミン
- ・トラマドール
- ・ステロイド
- など

片頭痛の急性期治療薬



①鎮痛薬

- ・アセトアミノフェン
- ・NSAIDs

どの薬剤が片頭痛に対して最も鎮痛効果が高い？

5-HT_{1D}受容体作動薬
...
...の場合は禁忌

...
...
...に使用可能

...
...
...承認

	トリプタン	ラスミナ	
血管収縮	+	-	
CGRP放出抑制	+	+	-
CGRP受容体拮抗	-	-	+

⑤その他

- ・制吐剤
- ・エルゴタミン
- ・トラマドール
- ・ステロイド
- など

Clinical question

片頭痛患者の発作時

トリプタン製剤

ラスミディタン

CGRP受容体拮抗薬

いずれを服用したら鎮痛効果が高いか？

また、数あるトリプタン製剤の中でも鎮痛効果が高いのは？

EBMの5ステップ

Step 1 疑問の定式化

Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 情報の患者への適応

Step 5 Step 1～4の振り返り

EBMの5ステップ

Step 1 疑問の定式化

Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 情報の患者への適応

Step 5 Step 1～4の振り返り

Step 1 疑問の定式化

P (患者)	片頭痛患者
I (介入)	ある治療
C (比較)	他の治療
O (結果)	片頭痛発作時の鎮痛効果

- ・トリプタン製剤
- ・ラスミディタン
- ・CGRP受容体拮抗薬の比較

- ・トリプタン製剤同士の比較

EBMの5ステップ

Step 1 疑問の定式化

Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 情報の患者への適応

Step 5 Step 1～4の振り返り

Step2 情報収集

頭痛の診療ガイドライン2021では

表 2 | 急性期治療薬の薬効 group

Group 1 (有効)	Group 2 (ある程度有効)	Group 3 (経験的に有効)	Group 4 (有効、副作用に注意)	Group 5 (無効)
トリプタン スマトリプタン スマトリプタン点鼻薬 スマトリプタン皮下注 [§] スマトリプタンキット皮下注 スマトリプタン坐薬 [†] スマトリプタン経皮薬 [†] ゾルミトリプタン ゾルミトリプタン点鼻薬 [†] エレトリプタン リザトリプタン ナラトリプタン almotriptan [†] frovatriptan [†] ditan lasmiditan [†] gepant ubrogepant [†] rimegepant [†]	制吐薬 メトクロプラミド** メトクロプラミド筋注・静注** ドンペリドン** アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬 アセトアミノフェン アセトアミノフェン点滴静注 アスピリン イブプロフェン** ジクロフェナク* ナプロキセン** インドメタシン経口薬 [†] (わが国では販売中止) インドメタシン坐薬* インドメタシン フェルネシル* アセメタシン** セレコキシブ** エトドラク** メフェナム酸 ロキソプロフェン* プラノプロフェン** ザルトプロフェン** ロルノキシカム** その他 マグネシウム製剤**	ステロイド デキサメタゾン点滴静注** ヒドロコルチゾン点滴静注** メチルプレドニゾン点滴静注**	抗不安薬、抗精神病薬、麻酔薬、制吐薬 ドンペリドン坐薬** プロクロルペラジン** プロクロルペラジン筋注** クロルプロマジン** クロルプロマジン筋注** ドロペリドール筋注** プロポフォール静注** ジアゼパム筋注・静注** エルゴタミン エルゴタミン・カフェイン・ピリン系配合剤 エルゴタミン・カフェイン配合剤 [†] (わが国では販売中止) ジヒドロエルゴタミン [†] (わが国では販売中止) その他 トラマドール** トラマドール筋注** トラマドール・アセトアミノフェン配合剤**	

4. 今後の研究の可能性

トリプタンと NSAIDs の併用で、トリプタン単独よりも有効性が高いことが報告され、海外ではすでに合剤が販売されている²¹⁾。また、トリプタンの短所である 5-HT_{1B} 受容体刺激による血管収縮作用を克服するために、血管収縮作用をもたない選択的 5-HT_{1F} 受容体作動薬 (ditan) や CGRP 受容体拮抗薬 (gepant) の開発が進められ、わが国でも臨床試験が進行している。今後、これらの薬剤とトリプタンの使い分けや片麻痺性片頭痛、脳幹性前兆を伴う片頭痛に対する急性期治療についての検討がなされると考えられる。

いずれも有効な薬剤とはなっているものの
新規薬剤に関しては触れられているのみで
それぞれの効果は比較されていない

*保険診療における片頭痛に対する適応外使用が認められている

**保険適用外である

†わが国では販売されていないもの

§2021年12月販売中止

英語表記は、他の剤形、適応も含め、これまでにわが国で承認されたことがないもの

Step2 情報収集

Up to dateでは

ラスミディタン

In a randomized trial of over 2200 patients with episodic migraine, the proportion who were headache pain-free at two hours was greater with [lasmiditan](#) 200 mg (32 versus 15 percent with placebo; absolute risk difference [ARD] 17 percent; odds ratio [OR] 2.6, 95% CI 2.0-3.6) and lasmiditan 100 mg (28 versus 15 percent; ARD 13 percent; OR 2.2, 95% CI 1.6-3.0) [116]. In a 2021 meta-analysis including five trials and more than 7000 patients, resolution of pain at two hours likelier with lasmiditan than placebo (relative risk [RR] 1.95, 95% CI 1.3-3.0) [109]. Lasmiditan was also effective for treating acute migraine in another randomized placebo-controlled trial of 2310 patients [117].

CGRP受容体拮抗薬
(ゲパント)

A 2021 meta-analysis of available trials found that pain resolution by two hours was likelier with [rimegepant](#) (relative risk [RR] 1.8, 95% CI 1.5-2.1) or [ubrogepant](#) (RR 1.6, 95% CI 1.3-1.9) than placebo [109]. Ubrogepant received US Food and Drug Administration (FDA) approval for the treatment of acute migraine in adults in December 2019 [110], and rimegepant received similar FDA approval in February 2020 [111]. However, given the short-term, single-attack design of these trials [105-108], long-term data are needed to determine safety and tolerability. Rimegepant has been found to be effective in some patients who did not respond previously to a triptan [112], but the efficacy of CGRP antagonists compared with triptans is not yet known.

[Zavegepant](#) is a small-molecule CGRP-receptor antagonist for acute treatment that is administered by intranasal route. In a trial of 1405 adult patients with migraine, those assigned to zavegepant 10 mg were likelier to be pain free at two hours than patients assigned to placebo (24 versus 15 percent; risk difference 9 percent, 95% CI 4.5-13.1) [113]. In addition, resolution of the most bothersome acute symptom (eg, photophobia, nausea) was more common with zavegepant (40 versus 31 percent). Adverse events were transient and mild and included dysgeusia and nasal discomfort. Nasal administration of a CGRP-receptor antagonist provides rapid absorption and effect and may be preferred for patients with nausea and/or vomiting who are unable to tolerate oral options. Zavegepant was approved for acute migraine by the US FDA in 2023 [114].

Step2 情報収集

Up to dateでは

ラスミディタン

In a randomized trial of over 2200 patients with episodic migraine, the proportion who were headache pain-free at two hours was greater with lasmiditan 200 mg (32 versus 15 percent with placebo; absolute risk difference [ARD] 17 percent; odds ratio [OR] 2.6, 95% CI 2.0-3.6) and lasmiditan 100 mg (24 versus 15 percent with placebo; absolute risk difference [ARD] 9 percent; odds ratio [OR] 1.95, 95% CI 1.3-3.0) [109]. Lasmiditan was also effective for treating acute migraine in another randomized placebo-controlled trial of 2310 patients [117].

プラセボと比した効果は認められているが、トリプタンとの比較は記載なし

CGRP受容体拮抗薬
(ゲパント)

A 2021 meta-analysis of available trials found that pain resolution by two hours was likelier with [rimegepant](#) (relative risk [RR] 1.8, 95% CI 1.5-2.1) or [ubrogepant](#) (RR 1.6, 95% CI 1.3-1.9) than placebo [109]. Ubrogepant received US Food and Drug Administration (FDA) approval for the treatment of acute migraine in adults in December 2019 [110], and rimegepant received similar FDA approval in February 2020 [111]. However, given the short-term, single-attack design of these trials [105-108], long-term data are needed to determine safety and tolerability. Rimegepant has been found to be effective in some patients who did not respond previously to a triptan [112], but the efficacy of CGRP antagonists compared with triptans is not yet known.

Zavegepant is a novel oral CGRP-receptor antagonist. In a trial of 1405 adult patients with migraine, those assigned to zavegepant 10 mg were likelier to be pain free at two hours than patients assigned to placebo (24 versus 15 percent; risk difference 9 percent, 95% CI 4.5-13.1) [113]. In addition, resolution of the most bothersome acute symptom (eg, photophobia, nausea) was more common with zavegepant (40 versus 31 percent). Adverse events were transient and mild and included dysgeusia and nasal discomfort. Nasal administration of a CGRP-receptor antagonist provides rapid absorption and effect and may be preferred for patients with nausea and/or vomiting who are unable to tolerate oral options. Zavegepant was approved for acute migraine by the US FDA in 2023 [114].

プラセボと比した効果は認められているが、トリプタンと比較したCGRP受容体拮抗薬の優越性は不明

Step2 情報収集

頭痛の診療ガイドライン
2021では

CO II-2-5

複数のトリプタンをどう使い分けるか

推奨

いずれのトリプタンも片頭痛発作に対する急性期治療薬としての臨床効果は明らかである。
しかしながら、個々のトリプタンの特性についてはわずかながら差異がある。

推奨：該当なし

個別にトリプタン製剤の選択を
行うべきとあり、特別な推奨なし

Step2 情報収集

1次資料(PubMed)で検索開始

- Migraine AND Triptan
- 2020年-2023年
- Free full text
- Meta-Analysis、RCT、Systematic Review
の内容で検索し10件HIT

Step2 情報収集

PublMed® Migraine AND Triptan Search

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sort by: Best match Display options

MY NCBI FILTERS 27 results Page 1 of 3

RESULTS BY YEAR 2020-2023

TEXT AVAILABILITY: Abstract, Free full text, Full text

ARTICLE ATTRIBUTE: Associated data

ARTICLE TYPE: Books and Documents, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review

PUBLICATION DATE: 1 year, 5 years, 10 years, From 2020/1/1 to 2023/9/23

Filters applied: Free full text, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, from 2020/1/1 - 2023/9/23. Clear all

- 1 Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, Morrow AS, Nayfeh T, Torres Roldan VD, Farah MH, Hasan B, Saadi S, Shah S, Abd-Rabu R, Daraz L, Prokop LJ, Murad MH, Wang Z. JAMA. 2021 Jun 15;325(23):2357-2369. doi: 10.1001/jama.2021.7939. PMID: 34128998 Free PMC article. Compared with placebo, calcitonin gene-related peptide receptor antagonists (low to high SOE), lasmiditan (5-HT1F receptor agonist; high SOE), dihydroergotamine (moderate to high SOE), ergotamine plus caffeine (moderate SOE), acetaminophen (moderate SOE), ant ...
- 2 Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis. Yang CP, Liang CS, Chang CM, Yang CC, Shih PH, Yau YC, Tang KT, Wang SJ. JAMA Netw Open. 2021 Oct 1;4(10):e2128544. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28544. PMID: 34633423 Free PMC article. IMPORTANCE: New therapeutic classes of migraine-specific treatment have been developed, including 5-hydroxytryptamine1F receptor agonists (lasmiditan) and calcitonin gene-related peptide antagonists (rimegepant and ubrogepant). OBJECTIVE: To compare ou ...
- 3 A global real-world assessment of the impact on health-related quality of life and work productivity of migraine in patients with insufficient versus good response to triptan medication. Lombard L, Farrar M, Ye W, Kim Y, Cotton S, Buchanan AS, Jackson J, Joshi S. J Headache Pain. 2020 Apr 29;21(1):41. doi: 10.1186/s10194-020-01110-9. PMID: 32349662 Free PMC article. Clinical Trial. We assessed the impact of insufficient response to triptans on health-related quality of life (HRQoL) and work productivity in patients currently receiving any prescribed triptan formulation as their only acute migraine medication. ...Triptan insuffici ...
- 4 Pharmacological interventions for acute attacks of vestibular migraine. Webster KE, Dor A, Galbraith K, Haj Kassem L, Harrington-Benton NA, Judd O, Kaski D, Maarsingh OR, MacKeith S, Ray J, Van Vugt VA, Burton MJ. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Apr 12;4(4):CD015322. doi: 10.1002/14651858.CD015322.pub2.

2 Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis.

Cite Yang CP, Liang CS, Chang CM, Yang CC, Shih PH, Yau YC, Tang KT, Wang SJ.

Share JAMA Netw Open. 2021 Oct 1;4(10):e2128544. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28544. PMID: 34633423 Free PMC article.

IMPORTANCE: New therapeutic classes of migraine-specific treatment have been developed, including 5-hydroxytryptamine1F receptor agonists (lasmiditan) and calcitonin gene-related peptide antagonists (rimegepant and ubrogepant). OBJECTIVE: To compare ou ...

今回のPICOに近い論文を発見！

今回の論文

JAMA
Network | **Open**TM

片頭痛治療における新規薬理学的薬剤と
トリプタン系薬剤の比較

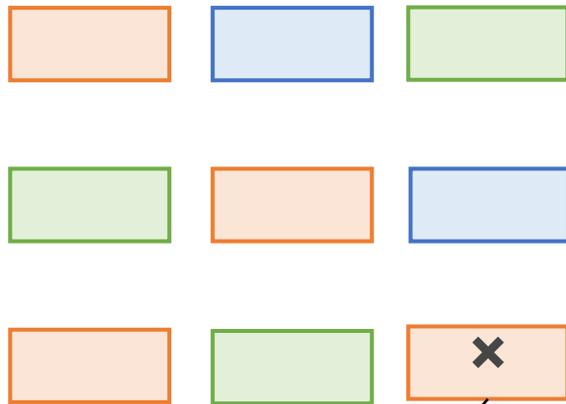
Original Investigation | Neurology

Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of Migraine A Systematic Review and Meta-analysis

Chun-Pai Yang, MD, PhD; Chih-Sung Liang, MD; Ching-Mao Chang, MD, PhD; Cheng-Chia Yang, PhD; Po-Hsuan Shih, MD;
Yun-Chain Yau, MS; Kuo-Tung Tang, MD, MPH, PhD; Shuu-Jiun Wang, MD

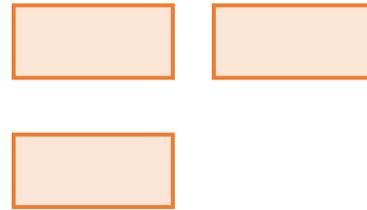
Meta-Analysis

論文のデータ

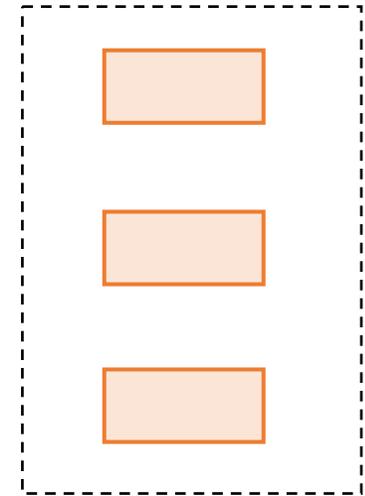


質の低いデータ

論文を
抽出・選別



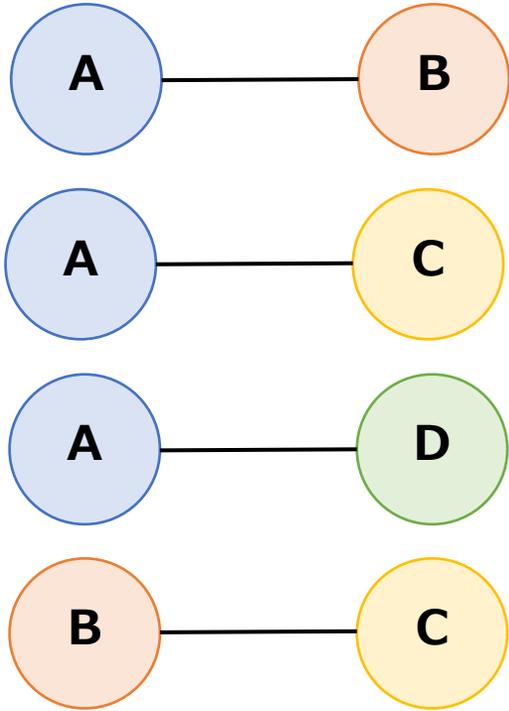
結果の統合



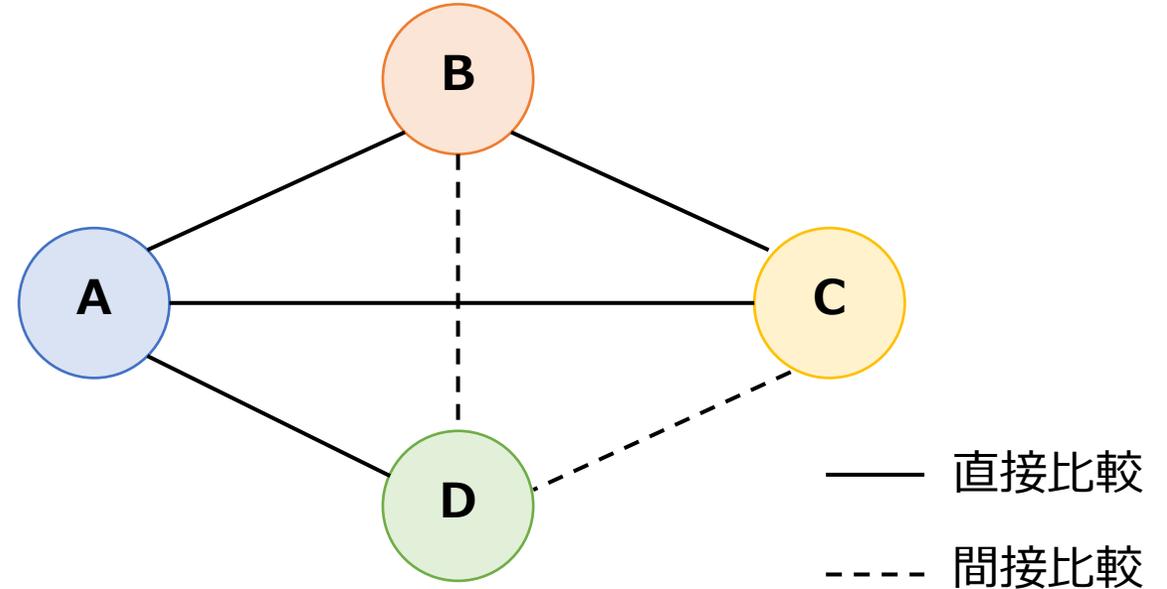
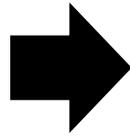
システマティックレビュー

メタアナリシス

Network Meta-Analysis



通常は2群間を比較した論文を
収集してまとめる



3群以上を比較
効果を直接・間接的に比較

EBMの5ステップ

Step 1 疑問の定式化

Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 情報の患者への適応

Step 5 Step 1～4の振り返り

Step3 情報の批判的吟味

- ①論文のPICOは何か？
- ②コクランレビューか？
- ③GRADE approachを用いているか？
- ④全ての研究を網羅的に集めようと努力したか？
- ⑤全ての研究が網羅的に集められたか？
- ⑥集められた研究のrisk of biasは評価されたか？
- ⑦結果の評価

①論文のPICOは何か？

P (患者)	片頭痛患者
I (介入)	5-HT _{1F} 受容体作動薬 (ラスミディタン) CGRP受容体拮抗薬 トリプタン製剤
C (比較)	他の治療
O (結果)	①治療後2時間での疼痛の消失 ②治療後2時間での疼痛の軽減 ③有害事象およびそれに伴う離脱による忍容性

①論文のPICOは何か？

	もともとのPICO	今回の論文
P	片頭痛患者	片頭痛患者
I	ある治療	ラスミディタン CGRP受容体拮抗薬 トリプタン製剤
C	他の治療	他の治療
O	片頭痛発作時の鎮痛効果	治療後2時間での疼痛の消失・軽減 有害事象・離脱による忍容性

- ・トリプタン製剤
- ・ラスミディタン
- ・CGRP受容体拮抗薬の比較

- ・トリプタン製剤同士の比較

PICOは概ね一致！

Step3 情報の批判的吟味

②コクランレビューか？

コクランレビューである

コクランレビューでない

③GRADE approachを用いているか？

GRADE approachを用いている

GRADE approachを用いていない

PRISMAガイドラインに準拠しており、ある程度の
信頼性は担保される論文と評価

④全ての研究を網羅的に集めようと努力したか？

①検索に用いた文献データベースは？

- MEDLINE
- CINAHL
- EMBASE
- ISI Web of Science
- CENTRAL/Cochrane Library
- Google scholar
- その他

④全ての研究を網羅的に集めようと努力したか？

②どのような検索語を用いたか？

Migraine Disorders,
Drug therapy,
sumatriptan,
lasmiditan, limegepant など

③どの期間の研究を調べたか？

データベースの開始から2020年3月5日(1991年-2019年)

```
#1 Migraine Disorders[Mesh] OR Migrain*[tiab]
#2 Drug Therapy[Mesh] OR Drug*[tiab] OR Chemotherap*[tiab] OR Pharma*[Mesh] OR Therapeutics[Mesh] OR Therap*[tiab] OR
  Treat*[tiab] OR Treatment Outcome[Mesh] OR Outcome*[tiab]
#3 #1 AND #2
#4 Dihydroergotamine[Mesh] OR DHE*[tiab] OR D.H.E.*[tiab] OR Dihydroergo*[tiab] OR Ergotamine[Mesh] OR Ergotamin*[tiab]
#5 Serotonin 5-HT1 Receptor Agonists[Mesh] OR Serotonin 5 HT1 Receptor Agonist*[tiab] OR Serotonin 5-HT1B-D Agonist*[tiab] OR
  Serotonin 5 HT1B D Agonist*[tiab] OR 5-HT1B-D Agonist*[tiab] OR 5 HT1B D Agonist*[tiab]
#6 almotriptan[Supplementary Concept] OR almotriptan*[tiab]
#7 eletriptan[Supplementary Concept] OR UK 166,044[tiab] OR UK-166044[tiab] OR UK 166044[tiab] OR UK-166,044[tiab] OR UK-
  116044-04[tiab] OR UK-116,044-04[tiab] OR eletriptan*[tiab]
#8 frovatriptan[Supplementary Concept] OR VML-251[tiab] OR VML251[tiab] OR SB 209509[tiab] OR frovatriptan*[tiab]
#9 naratriptan[Supplementary Concept] OR GR 85548A[tiab] OR naratriptan*[tiab]
#10 rizatriptan[Supplementary Concept] OR rizatriptan*[tiab] OR MK 0462[tiab] OR MK-0462[tiab] OR MK-462[tiab] OR MK 462[tiab]
#11 Sumatriptan[Mesh] OR Sumatriptan*[tiab] OR GR-43175[tiab] OR GR 43175[tiab] OR GR43175[tiab]
#12 zolmitriptan[Supplementary Concept] OR zolmitriptan*[tiab] OR 311C90[tiab]
#13 lasmiditan[Supplementary Concept] OR lasmiditan*[tiab] OR COL-144[tiab] OR LY573144[tiab]
#14 BMS-927711[tiab] OR rimegepant[tiab]
#15 ubrogepant[Supplementary Concept] OR MK-1602[tiab] OR ubrogepant[tiab]
#16 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR e10 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
#17 randomized controlled trial [pt]
#18 controlled clinical trial [pt]
#19 randomized [tiab]
#20 placebo [tiab]
#21 clinical trials as topic [mesh: noexp]
#22 randomly [tiab]
#23 trial [ti]
#24 #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
#25 animals[mh] NOT humans[mh]
#26 #24 NOT #25
#27 #3 AND #16 AND #26
```

網羅的な検索式が
使用されている

添付資料より一部抜粋

④全ての研究を網羅的に集めようと努力したか？

④どのような種類の研究を調べたか？

- ランダム化比較試験(RCT)、準ランダム化比較試験、
臨床対象試験 二重盲検
- システマティックレビュー、メタアナリシス、コクランレビュー
- コホート研究
- 症例対照研究
- 診断研究(横断研究)
- その他の種類の研究

④全ての研究を網羅的に集めようと努力したか？

⑤ 個々の論文の参考文献まで追跡して調べたか？

参考文献まで調べた

参考文献は調べなかった、不明

⑦ 出版されていない研究も探したか？

探した

探さなかった、不明

⑥ 個々の研究者や専門家に連絡を取ったか

連絡を取った

連絡を取らなかった、不明

⑧ 英語以外で書かれた研究も探したか？

探した 言語制限なしで検索

探さなかった、不明

網羅的収集についてはやや懸念あり

④全ての研究を網羅的に集めようと努力したか？

【研究論文の選別】

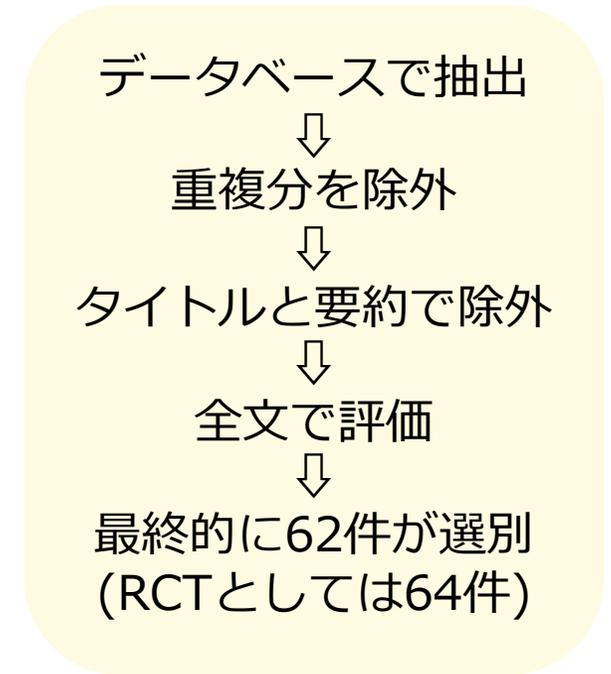
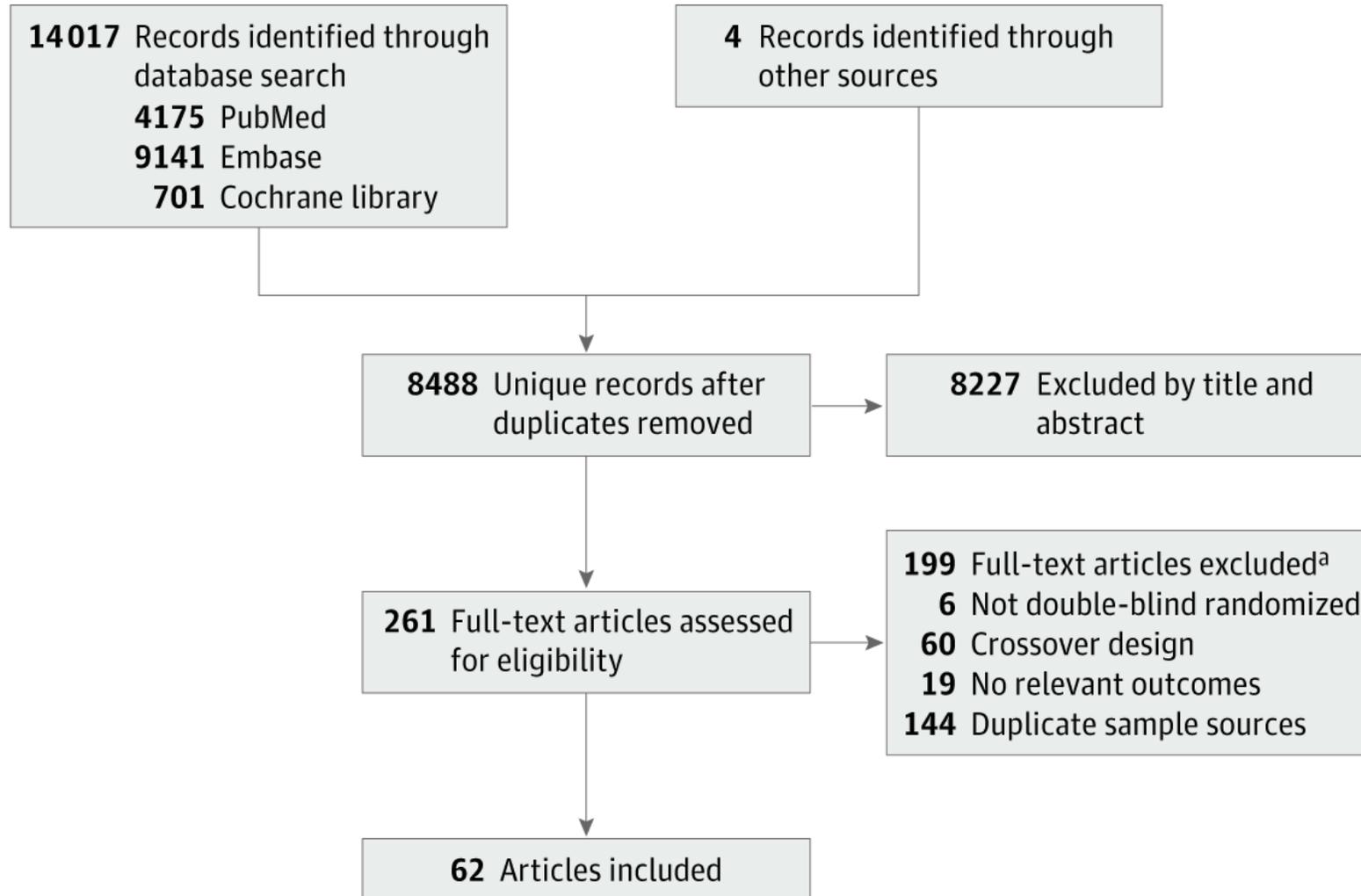
-Inclusion criteria-

- 18歳以上を対象とした二重盲検RCT
- 現在利用可能な片頭痛特異的急性期治療
- 異なる特定の単剤療法やプラセボとの比較
- 片頭痛の診断に国際頭痛学会の基準を用いた

-Exclusion criteria-

- 異なる投与方法で同じ薬剤を比較しただけのもの

④全ての研究を網羅的に集めようと努力したか？



⑤全ての研究が網羅的に集められたか？

研究数が9件以下である

研究数が10件以上である 64件

ファンネルプロットを用いて出版バイアスの有無を検討

ファンネルプロットは対称 → 出版バイアスはない

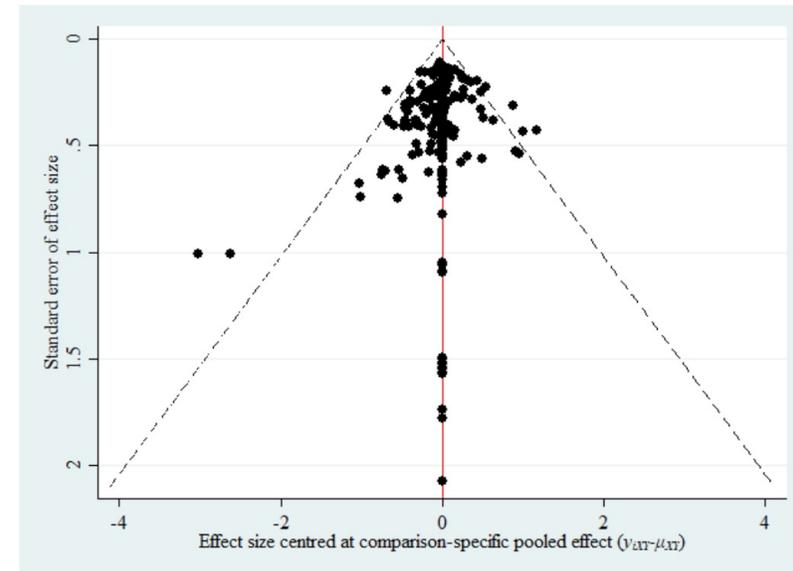
ファンネルプロットは非対称 → 出版バイアスがある

ファンネルプロットは用いられていない

出版バイアスは明らか

出版バイアスはなさそう

不明

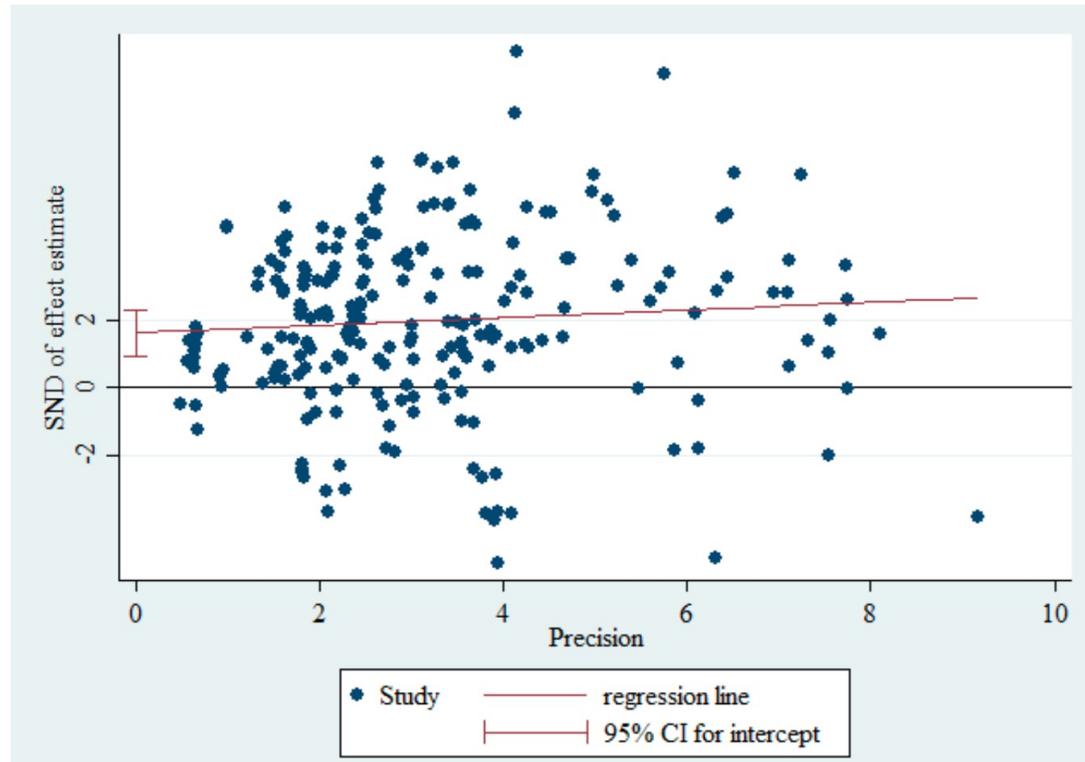


⑤全ての研究が網羅的に集められたか？

Egger's test : 出版バイアスを統計学的に推定

eFigure 6A. Egger's Regression of All Specific Anti-Migraine Treatments for the Primary Outcome:
Pain Freedom at 2 Hours

①2時間後の痛みの消失



推定される式が原点付近で交われば
出版バイアスリスクは低いと言える

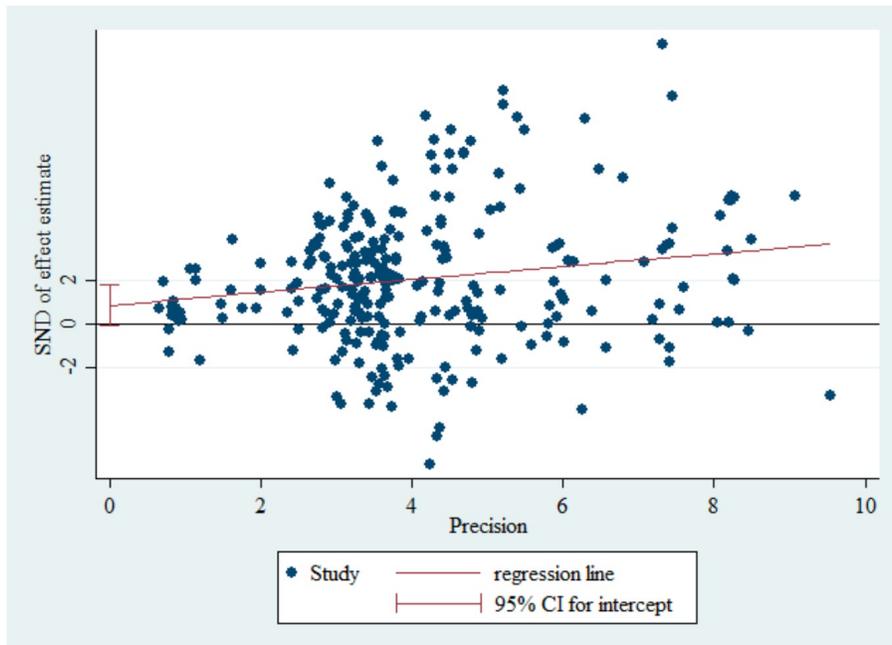
ファンネルプロットは比較的対称だったが
痛みの消失に関しては
出版バイアスはあるかもしれない

⑤全ての研究が網羅的に集められたか？

Egger's test

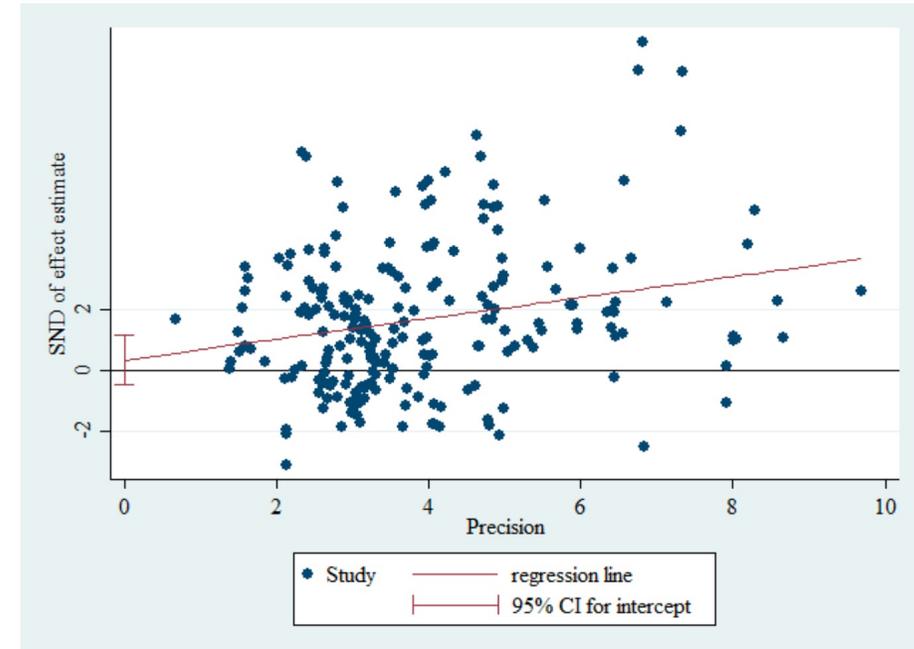
eFigure 6B. Egger's Regression of All Specific Anti-Migraine Treatments for the Secondary Outcome: Pain Relief at 2 Hours

②2時間後の痛みの軽減



eFigure 6C. Egger's Regression of All Specific Anti-Migraine Treatments for the Secondary Outcome: Adverse Events

③有害事象



2つのoutcomeとしては出版バイアスは問題ないと考えられる

⑥集められた研究のrisk of biasは評価されたか？

①複数の評価者のよって評価されたか？

複数の評価者 → **2人**

→ 評価者で評価の食い違いが生じた場合

合意を形成して最終的に評価を下している

合意を形成せず、各評価者の判断を個別に記載している

その他

単独の評価者

不明

必要に応じて
第3の査読者と協議

⑥集められた研究のrisk of biasは評価されたか？

②どのような評価基準で評価されたか？

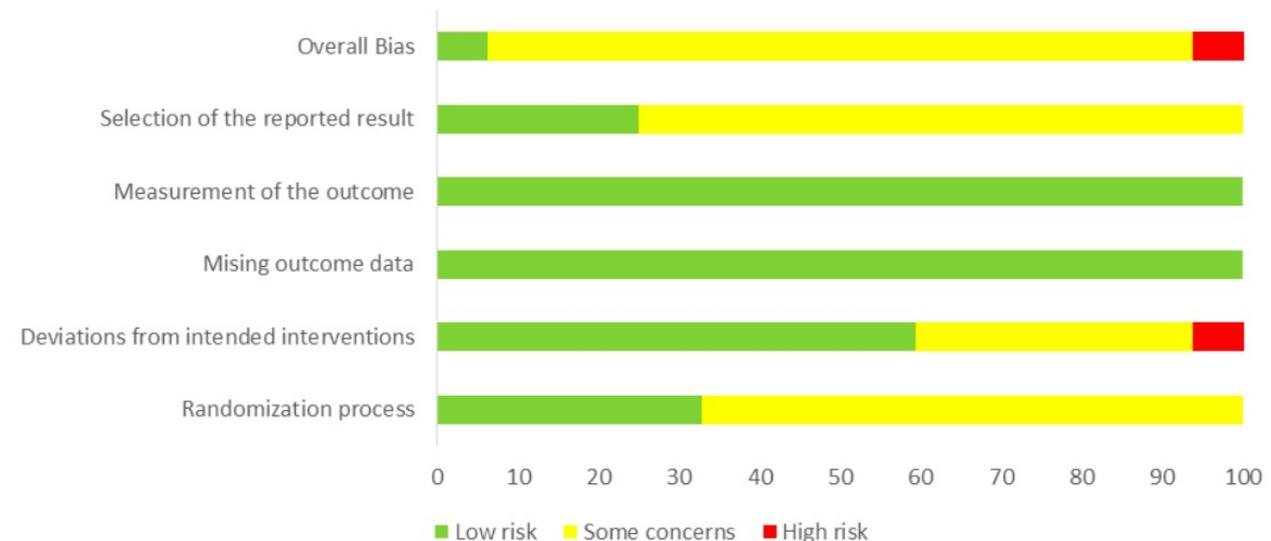
- Cochrane risk of bias toolで評価
- Jadad scoreで評価
- それ以外の評価基準で評価
- 明確な基準はない

個々の論文において

- ・ 選択的アウトカム報告バイアス
- ・ ランダム割付け、ITT

に関して懸念がある（元文献バイアス）
→効果量を過大評価する方向のバイアス

eFigure 3. Risk of Bias



⑦結果の評価

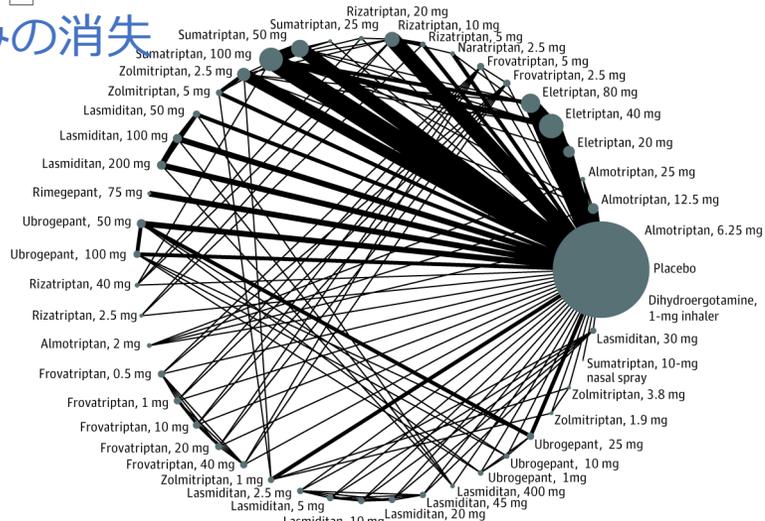
- 票数計算
- リスク比
- オッズ比
- リスク差
- 平均値の差
- その他

- 合計64件のRCT、参加者46442人
- 研究全体で74%~87%が女性
各研究の年齢中央値の範囲は36~43歳
(18歳以上も含まれる)
- 予防薬はほとんど使用なし (90%:52/64)
- 閃輝暗点の有無に関係なく分析
- 中等度~重度の頭痛が主体

⑦結果の評価

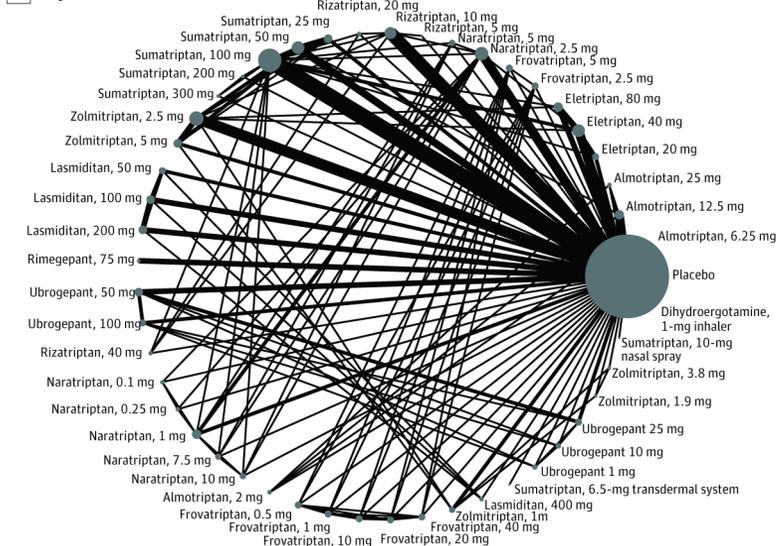
A. 2時間後の痛みの消失

A Pain freedom at 2 h



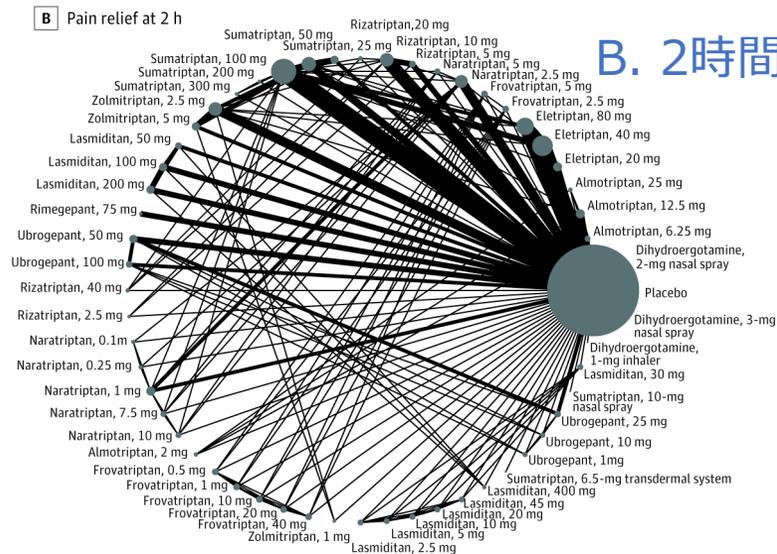
C. 有害事象

C Any adverse event



B Pain relief at 2 h

B. 2時間後の痛みの軽減

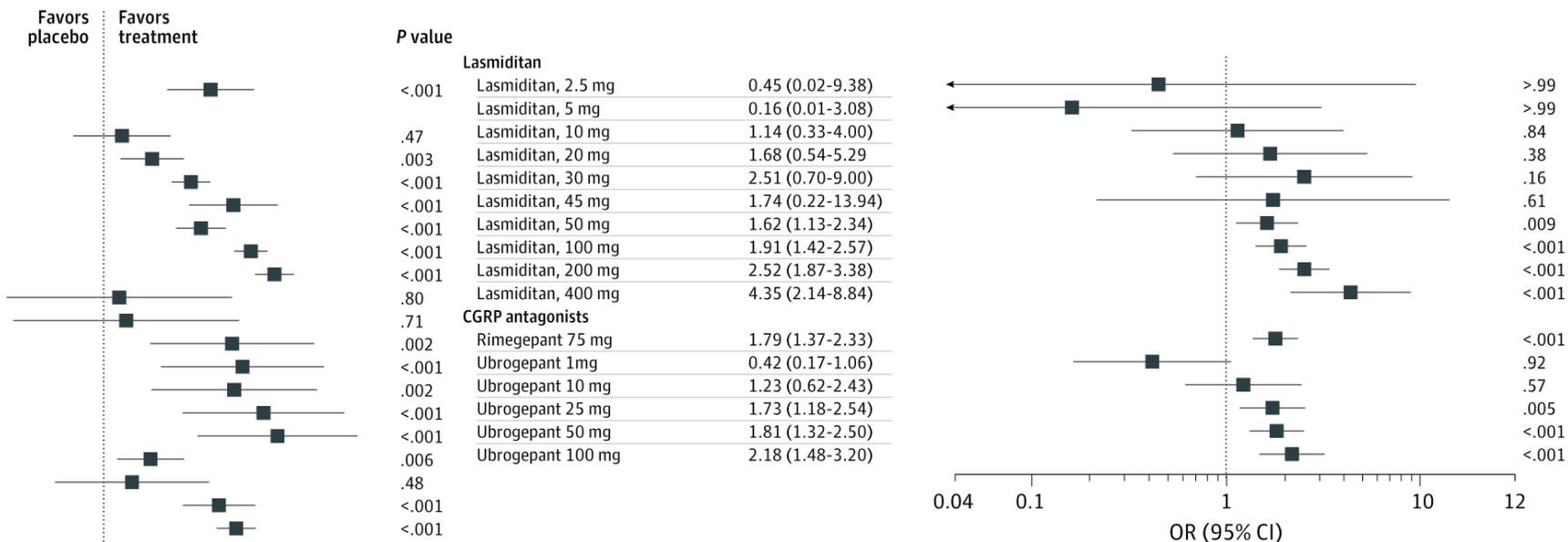


プラセボ比較が多い
直接比較は少ない

⑦結果の評価：A 2時間後の痛みの消失

A Pain freedom at 2 h

Medication	OR (95% CI)
Ergot alkaloids	
Dihydroergotamine, 1 mg inhaler	3.53 (2.12-5.90)
Triptans	
Almotriptan, 2mg	1.24 (0.70-2.20)
Almotriptan, 6.25 mg	1.77 (1.22-2.57)
Almotriptan, 12.5 mg	2.80 (2.23-3.52)
Almotriptan, 25 mg	4.62 (2.74-7.79)
Eletriptan, 20 mg	3.15 (2.35-4.23)
Eletriptan, 40 mg	5.68 (4.66-6.91)
Eletriptan, 80 mg	7.49 (5.97-9.41)
Frovatriptan, 0.5 mg	1.20 (0.32-4.54)
Frovatriptan, 1 mg	1.30 (0.34-4.94)
Frovatriptan, 2.5 mg	4.55 (1.73-11.95)
Frovatriptan, 5 mg	5.14 (1.97-13.45)
Frovatriptan, 10 mg	4.67 (1.76-12.39)
Frovatriptan, 20 mg	6.59 (2.54-17.10)
Frovatriptan, 40 mg	7.77 (3.03-19.93)
Naratriptan, 2.5 mg	1.74 (1.17-2.58)
Rizatriptan, 2.5 mg	1.40 (0.56-3.47)
Rizatriptan, 5 mg	3.90 (2.54-5.98)
Rizatriptan, 10 mg	4.78 (3.79-6.01)
Rizatriptan, 20 mg	8.40 (4.38-16.11)
Rizatriptan, 40 mg	14.86 (8.24-26.77)
Sumatriptan, 10 mg nasal spray	2.68 (0.99-7.22)
Sumatriptan, 25 mg	4.10 (1.89-8.87)
Sumatriptan, 50 mg	3.46 (2.83-4.23)
Sumatriptan, 100 mg	4.37 (3.57-5.36)
Zolmitriptan, 1 mg	2.48 (1.32-4.64)
Zolmitriptan, 1.9 mg	2.22 (1.02-4.86)
Zolmitriptan, 2.5 mg	3.37 (2.78-4.09)
Zolmitriptan, 3.8 mg	4.10 (1.92-8.76)
Zolmitriptan, 5 mg	4.12 (3.09-5.50)



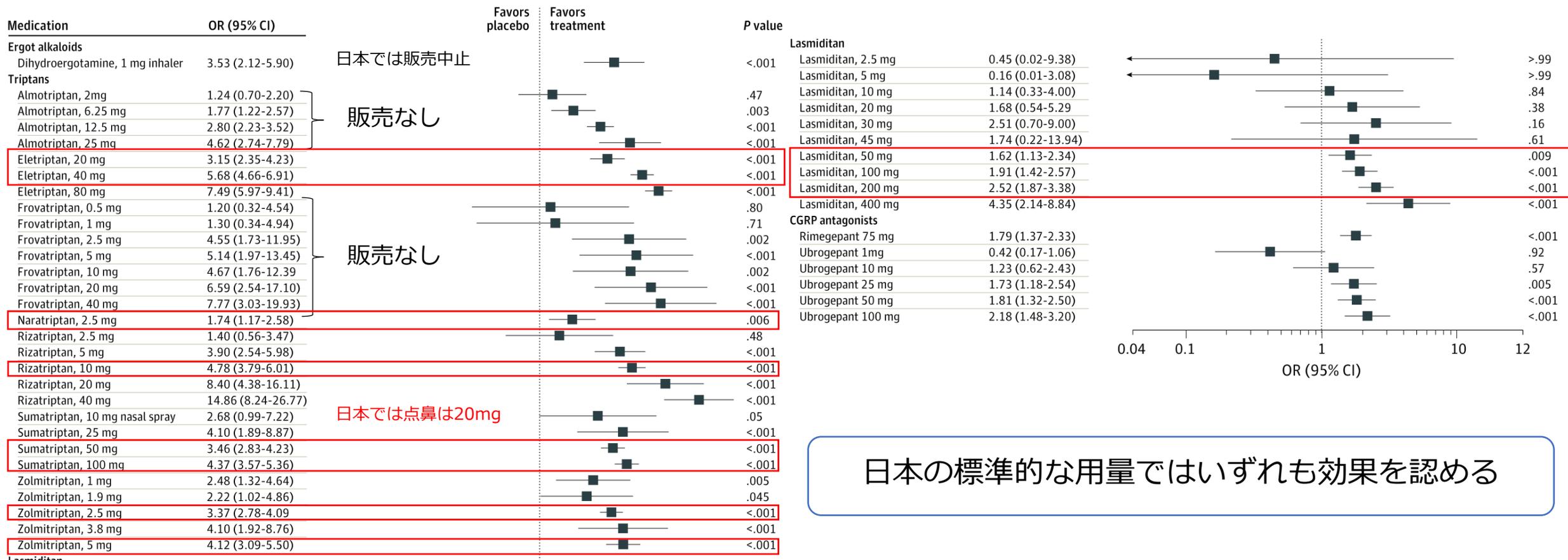
どの薬剤でも用量依存性に痛みに対する効果を認める

- 採用された研究の種類、症例数
64件のRCT、46442人
- 統合された結果に有意差はあるか
どの薬剤においても一定の量以上は有意差あり
- 結果の大きさ(点推定値と信頼区間)

⑦結果の評価：A 2時間後の痛みの消失

日本の標準的な用量(1回投与量)

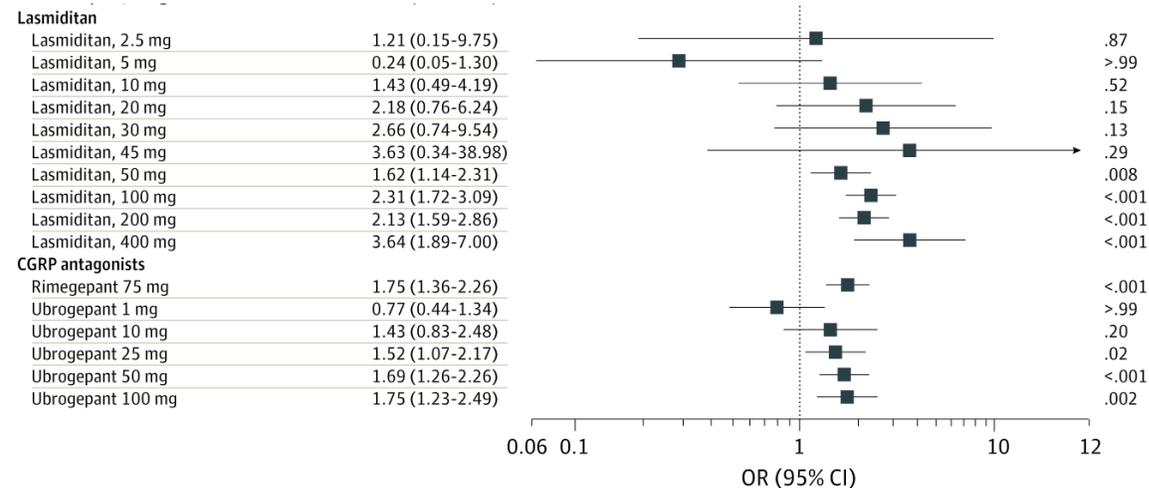
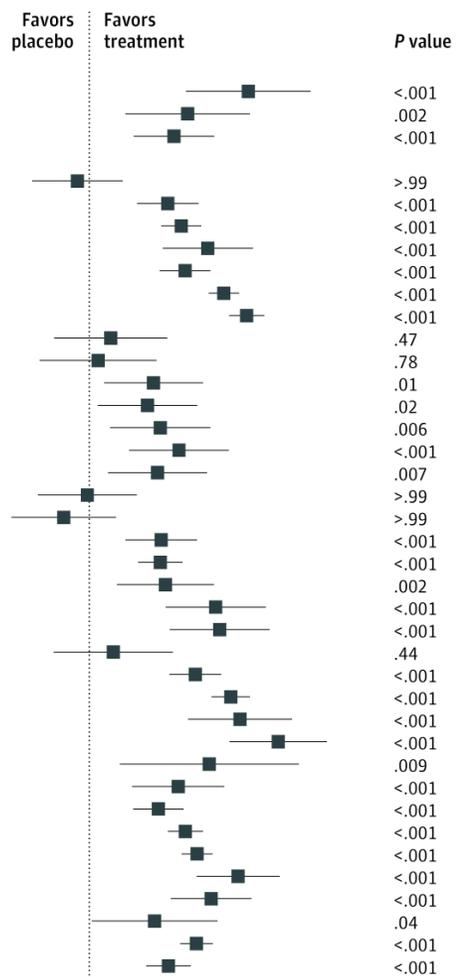
A Pain freedom at 2 h



⑦結果の評価：B 2時間後の痛みの軽減

B Pain relief at 2 h

Medication	OR (95% CI)
Ergot alkaloids	
Dihydroergotamine, 2 mg nasal spray	6.46 (3.12-13.41)
Dihydroergotamine, 3 mg nasal spray	3.17 (1.53-6.59)
Dihydroergotamine, 1 mg inhaler	2.70 (1.68-4.34)
Triptans	
Almotriptan, 2 m	0.87 (0.51-1.48)
Almotriptan, 6.25 mg	2.51 (1.75-3.60)
Almotriptan, 12.5 mg	2.94 (2.33-3.72)
Almotriptan, 25 mg	4.02 (2.37-6.83)
Eletriptan, 20 mg	3.08 (2.29-4.15)
Eletriptan, 40 mg	4.85 (4.06-5.80)
Eletriptan, 80 mg	6.35 (5.16-7.80)
Frovatriptan, 0.5 mg	1.29 (0.66-2.50)
Frovatriptan, 1 mg	1.11 (0.56-2.20)
Frovatriptan, 2.5 mg	2.12 (1.19-3.79)
Frovatriptan, 5 mg	1.98 (1.11-3.55)
Frovatriptan, 10 mg	2.30 (1.28-4.14)
Frovatriptan, 20 mg	2.87 (1.60-5.14)
Frovatriptan, 40 mg	2.23 (1.25-3.98)
Naratriptan, 0.1 mg	0.98 (0.55-1.74)
Naratriptan, 0.25 mg	0.74 (0.40-1.37)
Naratriptan, 1 mg	2.33 (1.53-3.54)
Naratriptan, 2.5 mg	2.30 (1.77-2.98)
Naratriptan, 5 mg	2.44 (1.38-4.31)
Naratriptan, 7.5 mg	4.41 (2.45-7.94)
Naratriptan, 10 mg	4.62 (2.57-8.30)
Rizatriptan, 2.5 mg	1.33 (0.66-2.66)
Rizatriptan, 5 mg	3.47 (2.56-4.70)
Rizatriptan, 10 mg	5.26 (4.20-6.60)
Rizatriptan, 20 mg	5.87 (3.19-10.80)
Rizatriptan, 40 mg	9.19 (5.19-16.26)
Sumatriptan, 10 mg nasal spray	4.09 (1.43-11.71)
Sumatriptan, 6.5 mg transdermal system	2.84 (1.65-4.88)
Sumatriptan, 25 mg	2.25 (1.68-3.02)
Sumatriptan, 50 mg	3.09 (2.51-3.80)
Sumatriptan, 100 mg	3.55 (2.96-4.24)
Sumatriptan, 200 mg	5.74 (3.53-9.34)
Sumatriptan, 300 mg	4.18 (2.60-6.70)
Zolmitriptan, 1 mg	2.15 (1.03-4.50)
Zolmitriptan, 2.5 mg	3.52 (2.91-4.26)
Zolmitriptan, 5 mg	2.53 (1.95-3.29)



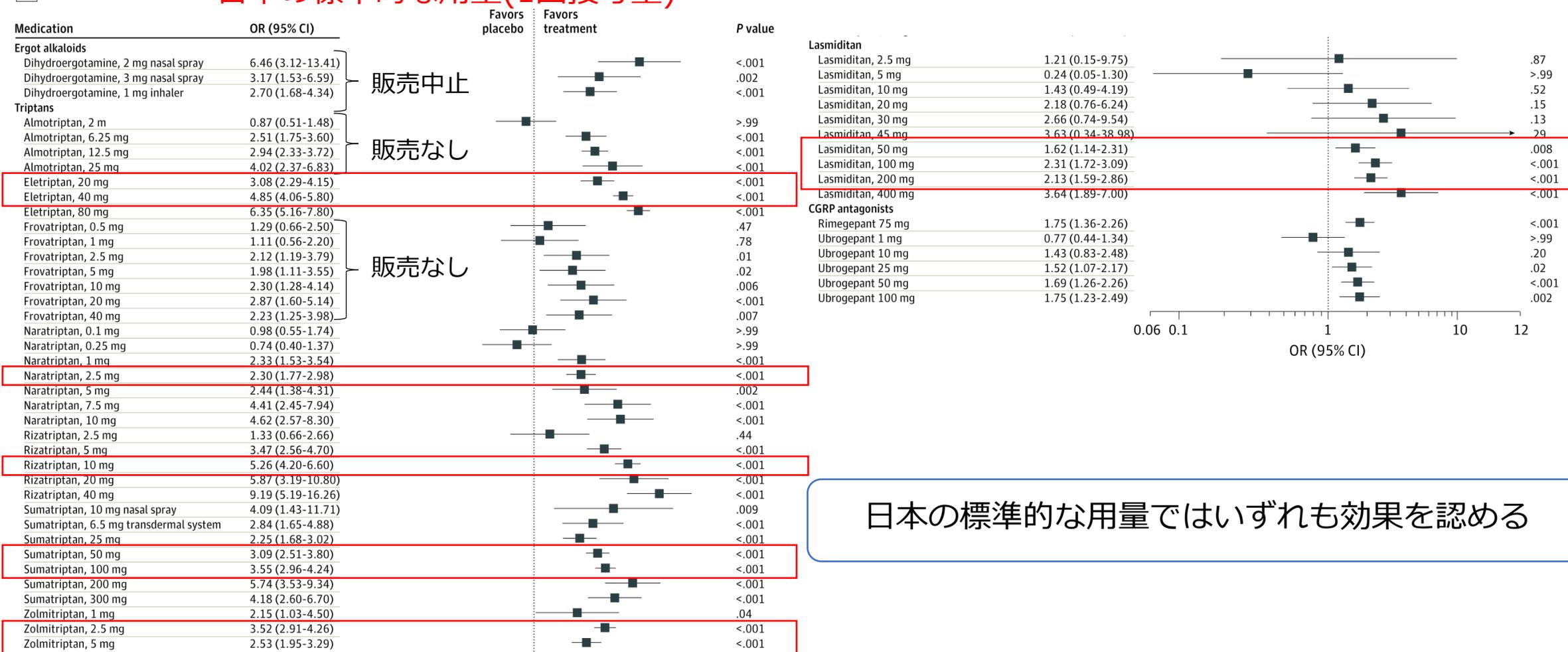
- 採用された研究の種類、症例数
63件のRCT、不明
- 統合された結果に有意差はあるか
どの薬剤においても一定の量以上は
有意差あり

- ・ どの薬剤においても用量依存性に効果を認める
- ・ リザトリプタン40mgが痛みの軽減効果が高い

⑦結果の評価：B 2時間後の痛みの軽減

B Pain relief at 2 h

日本の標準的な用量(1回投与量)



日本の標準的な用量ではいずれも効果を認める

⑦結果の評価

2時間後の痛みの消失

エルゴタミン		アルモトリプタン		エレクトリプタン		フロバトリプタン		ナラトリプタン		リザトリプタン		スマトリプタン		ゾルミトリプタン		ラスミディタン		リメゲパント		ユプロゲパント		プラセボ	
2.04 (1.12-3.69) [*]	DHE2																						
2.47 (1.21-5.05) [*]	1.21 (0.59-2.48)	ALM1	0.63 (0.44-0.92) [*]	0.60 (0.36-1.00) [*]	0.32 (0.20-0.50) [*]	0.39 (0.13-1.15)		1.03 (0.58-1.84)	0.45 (0.25-0.83) [*]	0.37 (0.23-0.59) [*]	0.67 (0.22-2.01)	0.52 (0.33-0.81) [*]	0.40 (0.26-0.64) [*]	0.53 (0.34-0.82) [*]	1.09 (0.61-1.95)	0.94 (0.55-1.59)	1.00 (0.61-1.66)	0.98 (0.57-1.67)	0.80 (0.44-1.44)	1.79 (1.19-2.70) [*]			
2.02 (1.02-3.99) [*]	0.99 (0.50-1.96)	ALM2	0.82 (0.63-1.07)	0.94 (0.63-1.40)	0.51 (0.37-0.69) [*]	0.62 (0.22-1.73)		1.63 (1.00-2.63) [*]	0.71 (0.42-1.19)	0.58 (0.41-0.81) [*]	1.06 (0.37-3.01)	0.82 (0.61-1.09)	0.64 (0.47-0.87) [*]	0.83 (0.63-1.11)	1.72 (1.06-2.80) [*]	1.48 (0.97-2.25)	1.58 (1.07-2.33) [*]	1.54 (1.00-2.37) [*]	1.26 (0.77-2.07)	2.83 (2.20-3.63) [*]			
2.13 (1.06-4.29) [*]	1.04 (0.52-2.11)		0.86 (0.59-1.25)	1.05 (0.77-1.43)	ELE1	0.54 (0.40-0.73) [*]	0.66 (0.23-1.88)	1.73 (1.04-2.87) [*]	0.75 (0.43-1.31)	0.62 (0.42-0.92) [*]	1.12 (0.39-3.27)	0.87 (0.60-1.26)	0.68 (0.48-0.96) [*]	0.89 (0.61-1.28)	1.83 (1.08-3.09) [*]	1.57 (0.99-2.50)	1.68 (1.08-2.61) [*]	1.64 (1.02-2.64) [*]	1.34 (0.79-2.29)	3.00 (2.18-4.15) [*]			
1.28 (0.65-2.49)	0.63 (0.32-1.22)		0.52 (0.38-0.71) [*]	0.63 (0.51-0.79) [*]	0.60 (0.47-0.77) [*]	ELE2	1.23 (0.44-3.39)	3.21 (2.08-4.96) [*]	1.40 (0.85-2.31)	1.15 (0.84-1.57)	2.09 (0.74-5.91)	1.62 (1.23-2.13) [*]	1.26 (0.98-1.62)	1.65 (1.25-2.16) [*]	3.40 (2.12-5.44) [*]	2.92 (1.96-4.36) [*]	3.13 (2.16-4.52) [*]	3.05 (2.02-4.60) [*]	2.49 (1.54-4.02)	5.59 (4.50-6.94) [*]			
3.04 (1.35-6.85) [*]	1.49 (0.66-3.36)		1.23 (0.70-2.15)	1.51 (0.90-2.52)	1.43 (0.83-2.46)	2.38 (1.44-3.94) [*]	FRO	2.61 (0.89-7.69)	1.14 (0.38-3.41)	0.93 (0.34-2.60)	1.70 (0.41-7.05)	1.32 (0.48-3.65)	1.03 (0.37-2.84)	1.34 (0.49-3.71)	2.77 (0.94-8.13)	2.38 (0.83-6.79)	2.55 (0.90-7.18)	2.48 (0.87-7.12)	2.03 (0.69-5.99)	4.55 (1.68-12.29) [*]			
2.76 (1.30-5.84) [*]	1.35 (0.64-2.87)		1.11 (0.70-1.77)	1.36 (0.90-2.06)	1.30 (0.83-2.01)	2.16 (1.47-3.18) [*]	0.91 (0.49-1.66)	NAR1															
2.76 (1.39-5.51) [*]	1.36 (0.68-2.71)		1.12 (0.78-1.60)	1.37 (1.03-1.82) [*]	1.30 (0.94-1.80)	2.17 (1.70-2.76) [*]	0.91 (0.54-1.54)	1.00 (0.69-1.46)	NAR2	0.44 (0.24-0.79) [*]	0.36 (0.23-0.55) [*]	0.65 (0.22-1.96)	0.50 (0.32-0.80) [*]	0.39 (0.25-0.62) [*]	0.51 (0.32-0.81) [*]	1.06 (0.58-1.92)	0.91 (0.53-1.56)	0.97 (0.58-1.63)	0.95 (0.55-1.64)	0.78 (0.43-1.42)	1.74 (1.14-2.66) [*]		
1.87 (0.93-3.76)	0.92 (0.46-1.84)		0.76 (0.52-1.10)	0.93 (0.68-1.26)	0.88 (0.62-1.24)	1.47 (1.11-1.94) [*]	0.61 (0.36-1.05)	0.68 (0.44-1.05)	0.68 (0.50-0.93) [*]	RIZ1	0.82 (0.54-1.25)	1.49 (0.49-4.55)	1.16 (0.70-1.92)	0.90 (0.55-1.48)	1.18 (0.72-1.92)	2.42 (1.30-4.50) [*]	2.09 (1.18-3.68) [*]	2.23 (1.29-3.86) [*]	2.18 (1.22-3.87) [*]	1.78 (0.95-3.32)	3.99 (2.52-6.31) [*]		
1.22 (0.62-2.41)	0.60 (0.30-1.19)		0.49 (0.35-0.69) [*]	0.60 (0.47-0.78) [*]	0.57 (0.42-0.78) [*]	0.96 (0.76-1.21)	0.40 (0.24-0.67) [*]	0.44 (0.30-0.66) [*]	0.44 (0.34-0.58) [*]	0.65 (0.52-0.82) [*]	RIZ2	1.82 (0.64-5.19)	1.41 (1.02-1.95) [*]	1.10 (0.81-1.50)	1.44 (1.07-1.94) [*]	2.96 (1.82-4.81)	2.55 (1.68-3.87) [*]	2.73 (1.85-4.02) [*]	2.66 (1.73-4.08) [*]	2.17 (1.33-3.56)	4.87 (3.80-6.26) [*]		
1.58 (0.48-5.22)	0.78 (0.23-2.56)		0.64 (0.23-1.81)	0.78 (0.28-2.16)	0.74 (0.26-2.08)	1.24 (0.45-3.40)	0.52 (0.17-1.57)	0.57 (0.20-1.66)	0.57 (0.21-1.59)	0.84 (0.30-2.36)	1.29 (0.47-3.57)	SUM1	0.78 (0.27-2.20)	0.60 (0.21-1.72)	0.79 (0.28-2.24)	1.63 (0.54-4.90)	1.40 (0.48-4.10)	1.50 (0.52-4.33)	1.46 (0.50-4.30)	1.20 (0.40-3.61)	2.68 (0.97-7.42)		
1.85 (0.94-3.64)	0.91 (0.46-1.79)		0.75 (0.55-1.02)	0.92 (0.75-1.12)	0.87 (0.65-1.17)	1.45 (1.19-1.77) [*]	0.61 (0.37-1.01)	0.67 (0.45-1.00)	0.67 (0.51-0.88) [*]	0.99 (0.74-1.33)	1.51 (1.18-1.94) [*]	1.17 (0.42-3.24)	SUM2	0.78 (0.61-0.99) [*]	1.02 (0.78-1.33)	2.10 (1.30-3.37) [*]	1.81 (1.21-2.70)	1.93 (1.33-2.80) [*]	1.88 (1.24-2.86) [*]	1.54 (0.95-2.50)	3.45 (2.76-4.32) [*]		
1.76 (0.90-3.43)	0.86 (0.44-1.69)		0.71 (0.52-0.97) [*]	0.87 (0.69-1.09)	0.82 (0.63-1.08)	1.38 (1.16-1.63) [*]	0.58 (0.35-0.95) [*]	0.64 (0.43-0.93) [*]	0.64 (0.49-0.82) [*]	0.94 (0.71-1.24)	1.44 (1.14-1.81) [*]	1.11 (0.40-3.05)	0.95 (0.78-1.15)	SUM3	1.31 (0.98-1.73)	2.69 (1.68-4.32) [*]	2.32 (1.55-3.46) [*]	2.48 (1.71-3.59) [*]	2.42 (1.60-3.65) [*]	1.98 (1.22-3.19)	4.43 (3.55-5.52) [*]		
1.63 (0.83-3.19)	0.80 (0.41-1.57)		0.66 (0.49-0.89) [*]	0.81 (0.66-0.98) [*]	0.77 (0.57-1.02)	1.28 (1.05-1.55) [*]	0.54 (0.32-0.89) [*]	0.59 (0.40-0.88) [*]	0.59 (0.45-0.77) [*]	0.87 (0.66-1.15)	1.33 (1.06-1.67) [*]	1.03 (0.37-2.84)	0.88 (0.74-1.05)	0.93 (0.76-1.13)	ZOL	2.06 (1.29-3.30) [*]	1.77 (1.19-2.65) [*]	1.90 (1.31-2.74) [*]	1.85 (1.23-2.79) [*]	1.51 (0.94-2.44)	3.39 (2.73-4.22) [*]		
4.05 (2.01-8.18) [*]	1.99 (0.98-4.02)		1.64 (1.11-2.41) [*]	2.00 (1.45-2.77) [*]	1.90 (1.33-2.73) [*]	3.17 (2.36-4.27) [*]	1.33 (0.77-2.30)	1.47 (0.94-2.30)	1.47 (1.04-2.06) [*]	2.16 (1.52-3.08) [*]	3.31 (2.41-4.55) [*]	2.56 (0.91-7.20)	2.19 (1.60-2.99) [*]	2.31 (1.71-3.11) [*]	2.49 (1.84-3.37) [*]	LAS1	0.86 (0.57-1.30)	0.92 (0.55-1.54)	0.90 (0.52-1.55)	0.73 (0.40-1.33)	1.65 (1.08-2.50) [*]		
2.95 (1.49-5.88) [*]	1.45 (0.73-2.89)		1.19 (0.84-1.71)	1.46 (1.09-1.96) [*]	1.39 (1.00-1.93)	2.31 (1.78-3.01) [*]	0.97 (0.57-1.64)	1.07 (0.70-1.64)	1.07 (0.79-1.45)	1.58 (1.15-2.17) [*]	2.42 (1.83-3.19) [*]	1.87 (0.67-5.20)	1.59 (1.20-2.11) [*]	1.68 (1.29-2.19) [*]	1.81 (1.39-2.37) [*]	0.73 (0.56-0.95) [*]	LAS2	1.07 (0.68-1.67)	1.04 (0.64-1.69)	0.85 (0.49-1.47)	1.91 (1.37-2.67) [*]		
3.68 (1.87-7.24) [*]	1.81 (0.92-3.55)		1.49 (1.06-2.08) [*]	1.82 (1.41-2.35) [*]	1.73 (1.27-2.34) [*]	2.88 (2.30-3.61) [*]	1.21 (0.73-2.01)	1.33 (0.89-2.00)	1.33 (1.01-1.76) [*]	1.97 (1.46-2.64) [*]	3.01 (2.33-3.88) [*]	2.33 (0.84-6.43)	1.99 (1.55-2.54) [*]	2.10 (1.67-2.63) [*]	2.26 (1.78-2.86) [*]	0.91 (0.67-1.24)	1.25 (0.95-1.64)	RIM	0.98 (0.62-1.55)	0.80 (0.47-1.34)	1.79 (1.33-2.41) [*]		
3.82 (1.92-7.61) [*]	1.88 (0.94-3.74)		1.55 (1.08-2.21) [*]	1.89 (1.42-2.52) [*]	1.80 (1.29-2.50) [*]	3.00 (2.31-3.88) [*]	1.26 (0.74-2.12)	1.39 (0.91-2.12)	1.38 (1.02-1.88) [*]	2.04 (1.48-2.82) [*]	3.13 (2.35-4.15) [*]	2.42 (0.87-6.73)	2.06 (1.57-2.72) [*]	2.18 (1.68-2.83) [*]	2.35 (1.80-3.06) [*]	0.94 (0.67-1.32)	1.29 (0.96-1.75)	1.04 (0.79-1.37)	UBR1	0.82 (0.54-1.23)	1.83 (1.29-2.60) [*]		
3.75 (1.85-7.61) [*]	1.84 (0.91-3.74)		1.52 (1.02-2.25) [*]	1.86 (1.33-2.58) [*]	1.76 (1.22-2.55) [*]	2.94 (2.16-3.99) [*]	1.23 (0.71-2.14)	1.36 (0.86-2.15)	1.36 (0.96-1.92)	2.00 (1.40-2.87) [*]	3.07 (2.21-4.25) [*]	2.37 (0.84-6.69)	2.02 (1.47-2.79) [*]	2.14 (1.57-2.91) [*]	2.30 (1.68-3.15) [*]	0.93 (0.64-1.34)	1.27 (0.90-1.79)	1.02 (0.74-1.40)	UBR2	0.98 (0.75-1.29)	2.24 (1.46-3.44) [*]		
6.46 (3.36-12.43) [*]	3.17 (1.65-6.11) [*]		2.61 (1.96-3.48) [*]	3.20 (2.64-3.87) [*]	3.04 (2.36-3.90) [*]	5.06 (4.38-5.85) [*]	2.12 (1.31-3.43) [*]	2.34 (1.62-3.39) [*]	2.34 (1.88-2.92) [*]	3.45 (2.72-4.39) [*]	5.29 (4.39-6.37) [*]	4.09 (1.50-11.12) [*]	3.49 (2.93-4.15) [*]	3.68 (3.17-4.27) [*]	3.97 (3.38-4.65) [*]	1.60 (1.23-2.07) [*]	2.19 (1.77-2.71) [*]	1.76 (1.48-2.09) [*]	1.69 (1.37-2.09) [*]	1.72 (1.32-2.25) [*]	PLA		

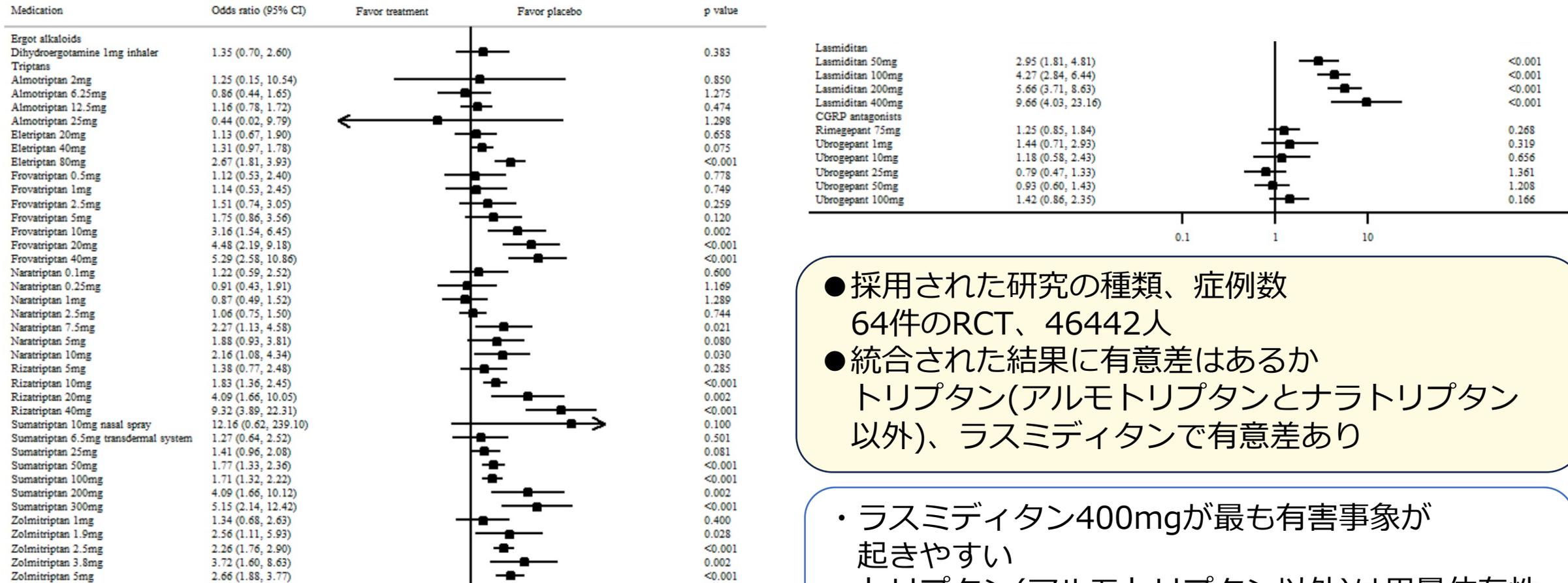
2時間後の痛みの軽減

痛みの消失について

トリプタンはラスミディタン、CGRP受容体拮抗薬と比較し有効性が高い
ラスミディタンとCGRP受容体拮抗薬の比較では統計学的な有意な差は認めなかった

⑦結果の評価：忍容性分析

Figure 2. Forest Plot of the Secondary Outcome: Adverse Events

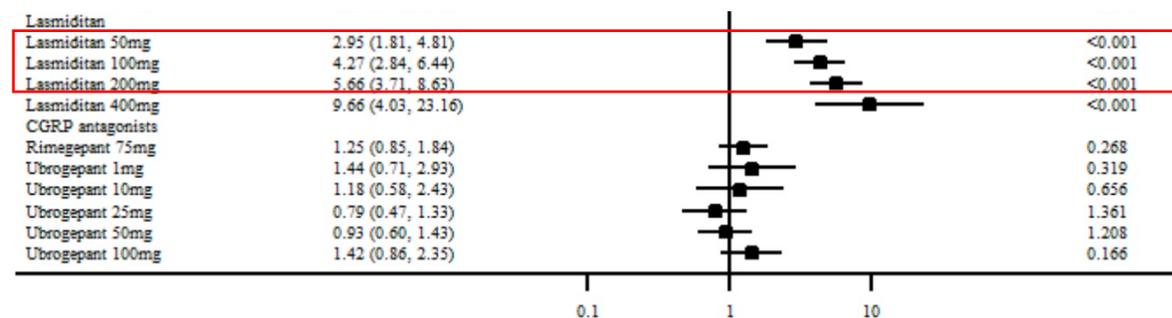
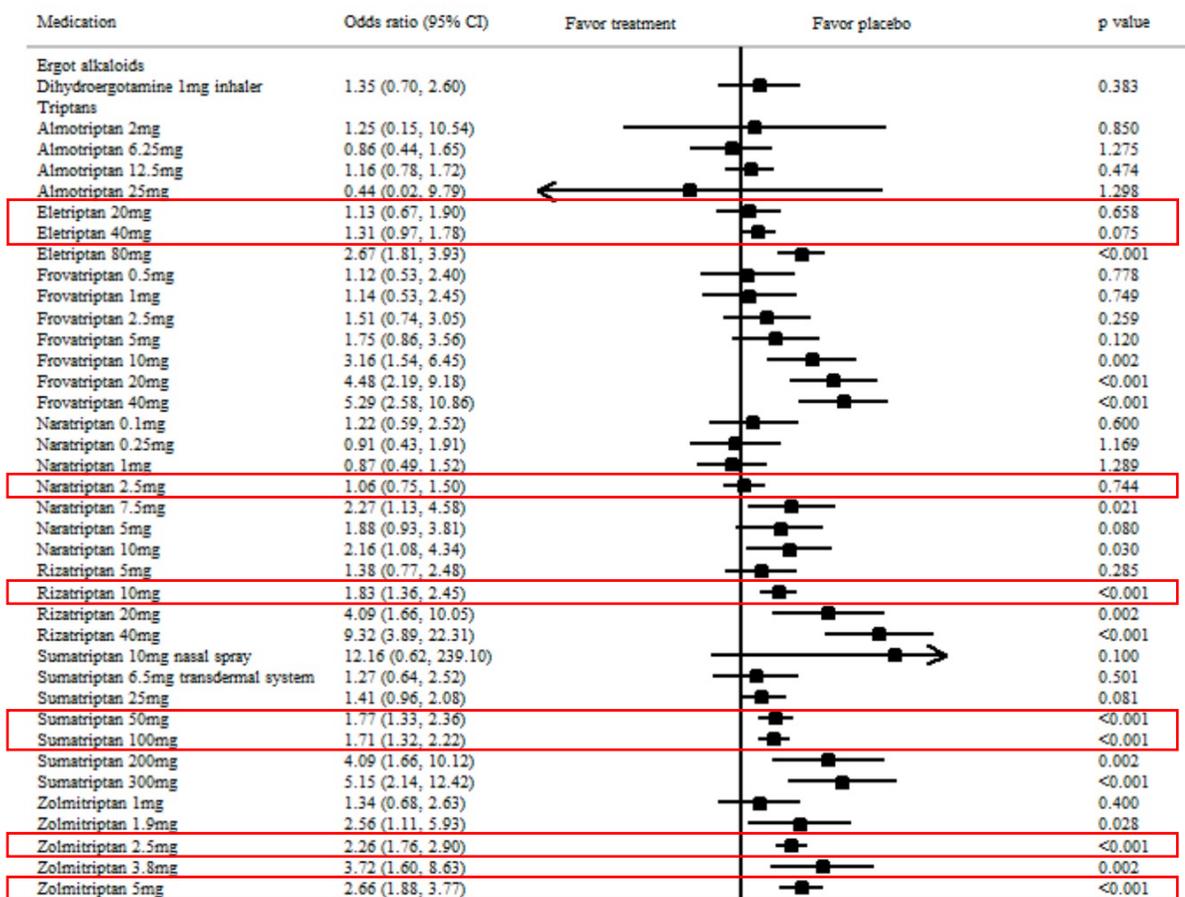


- 採用された研究の種類、症例数
64件のRCT、46442人
- 統合された結果に有意差はあるか
トリプタン(アルモトリプタンとナラトリプタン以外)、ラスミディタンで有意差あり

- ・ ラスミディタン400mgが最も有害事象が起きやすい
- ・ トリプタン(アルモトリプタン以外)は用量依存性に有害事象が起きやすい

⑦結果の評価：忍容性分析

Figure 2. Forest Plot of the Secondary Outcome: Adverse Events 日本の標準的な用量(1回投与量)



⑦結果の評価：忍容性分析

有害事象

ALM1	0.77 (0.46-1.30)	0.75 (0.35-1.63)	0.68 (0.37-1.28)	0.60 (0.24-1.49)	1.04 (0.47-2.30)	0.85 (0.44-1.62)	0.65 (0.29-1.48)	0.50 (0.27-0.92) ^a	0.07 (0.00-1.54)	0.53 (0.29-0.96) ^a	0.53 (0.29-0.97)	0.41 (0.23-0.75) ^a	0.29 (0.14-0.61) ^a	0.21 (0.11-0.42) ^a	0.72 (0.37-1.42)	0.97 (0.48-1.96)	0.63 (0.30-1.33)	0.90 (0.52-1.55)
ALM2	0.98 (0.50-1.89)	0.88 (0.54-1.43)	0.77 (0.34-1.76)	1.35 (0.68-2.68)	1.10 (0.66-1.84)	0.85 (0.41-1.73)	0.64 (0.40-1.03)	0.10 (0.00-1.94)	0.69 (0.45-1.05)	0.68 (0.43-1.08)	0.54 (0.34-0.84) ^a	0.37 (0.20-0.71) ^a	0.27 (0.15-0.48) ^a	0.93 (0.54-1.62)	1.25 (0.70-2.25)	0.81 (0.43-1.54)	1.16 (0.80-1.70)	
ELE1	0.90 (0.52-1.57)	0.79 (0.32-1.98)	1.38 (0.63-3.02)	1.13 (0.60-2.12)	0.87 (0.38-1.96)	0.66 (0.35-1.22)	0.10 (0.00-2.04)	0.70 (0.38-1.30)	0.70 (0.40-1.23)	0.55 (0.30-1.00) ^a	0.38 (0.18-0.81) ^a	0.28 (0.14-0.56) ^a	0.96 (0.48-1.89)	1.28 (0.63-2.60)	0.83 (0.39-1.77)	1.19 (0.69-2.06)		
ELE2	0.88 (0.39-1.94)	1.53 (0.80-2.89)	1.24 (0.81-1.92)	0.96 (0.48-1.90)	0.73 (0.48-1.11)	0.11 (0.01-2.18)	0.78 (0.51-1.18)	0.78 (0.54-1.11)	0.61 (0.41-0.89) ^a	0.42 (0.23-0.77) ^a	0.31 (0.18-0.52) ^a	1.06 (0.63-1.76)	1.42 (0.82-2.45)	0.92 (0.50-1.69)	1.32 (0.96-1.80)			
FRO	1.74 (0.68-4.43)	1.42 (0.63-3.21)	1.09 (0.42-2.84)	0.83 (0.37-1.83)	0.12 (0.01-2.68)	0.89 (0.40-1.96)	0.89 (0.40-1.93)	0.69 (0.32-1.51)	0.48 (0.20-1.19)	0.35 (0.15-0.82) ^a	1.21 (0.52-2.79)	1.62 (0.69-3.82)	1.05 (0.43-2.58)	1.51 (0.72-3.14)				
NAR1	0.82 (0.45-1.48)	0.63 (0.27-1.45)	0.48 (0.25-0.90) ^a	0.07 (0.00-1.49)	0.51 (0.27-0.97) ^a	0.51 (0.28-0.94) ^a	0.40 (0.21-0.75)	0.28 (0.13-0.60) ^a	0.20 (0.10-0.41) ^a	0.69 (0.34-1.40)	0.93 (0.45-1.93)	0.60 (0.28-1.31)	0.87 (0.49-1.54)					
NAR2	0.77 (0.38-1.54)	0.58 (0.38-0.90) ^a	0.09 (0.00-1.76)	0.62 (0.39-0.99) ^a	0.62 (0.41-0.95) ^a	0.49 (0.31-0.76) ^a	0.34 (0.18-0.64) ^a	0.25 (0.14-0.43) ^a	0.85 (0.50-1.46)	1.14 (0.65-2.02)	0.74 (0.39-1.39)	1.06 (0.74-1.51)						
RIZ1	0.76 (0.41-1.39)	0.11 (0.01-2.39)	0.81 (0.41-1.60)	0.81 (0.42-1.57)	0.63 (0.33-1.23)	0.44 (0.20-0.98) ^a	0.32 (0.15-0.68) ^a	1.10 (0.53-2.30)	1.48 (0.69-3.16)	0.96 (0.43-2.14)	1.38 (0.75-2.54)							
RIZ2	0.15 (0.01-3.01)	1.07 (0.70-1.63)	1.07 (0.72-1.58)	0.84 (0.57-1.22)	0.58 (0.32-1.06)	0.42 (0.25-0.71) ^a	1.46 (0.88-2.42)	1.96 (1.14-3.35) ^a	1.27 (0.69-2.32)	1.82 (1.34-2.46) ^a								
SUM1	7.16 (0.36-143.93)	7.14 (0.36-143.16)	5.59 (0.28-112.02)	3.90 (0.19-80.65)	2.83 (0.14-57.73)	9.74 (0.48-198.14)	13.08 (0.64-267.62)	8.47 (0.41-175.42)	12.16 (0.61-240.61)									
SUM2	1.00 (0.69-1.44)	0.78 (0.56-1.09)	0.54 (0.30-0.99) ^a	0.40 (0.23-0.67) ^a	1.36 (0.82-2.26)	1.83 (1.06-3.14) ^a	1.18 (0.65-2.17)	1.70 (1.25-2.31) ^a										
SUM3	0.78 (0.54-1.13)	0.55 (0.30-0.98) ^a	0.40 (0.24-0.66) ^a	1.36 (0.84-2.22)	1.83 (1.09-3.09) ^a	1.19 (0.66-2.14)	1.70 (1.30-2.23) ^a											
ZOL	0.70 (0.39-1.25)	0.51 (0.31-0.84) ^a	1.74 (1.07-2.84) ^a	2.34 (1.39-3.95) ^a	1.52 (0.84-2.73)	2.17 (1.66-2.86) ^a												
LAS1	0.73 (0.44-1.20)	2.50 (1.29-4.83) ^a	3.36 (1.69-6.66) ^a	2.17 (1.04-4.54) ^a	3.12 (1.86-5.24) ^a													
LAS2	3.44 (1.91-6.20) ^a	4.62 (2.49-8.57) ^a	2.99 (1.52-5.88) ^a	4.30 (2.80-6.58) ^a														
RIM	1.34 (0.73-2.45)	0.87 (0.45-1.68)	1.25 (0.83-1.87)															
UBR1	0.65 (0.38-1.10)	0.93 (0.59-1.45)																
UBR2	1.44 (0.85-2.42)																	
アルモト リブタン	エレクトリブタン	フロバト リブタン	ナラトリブタン	リザトリブタン	スマトリブタン	ゾルミト リブタン	ラスミディタン	リメゲ バント	ユプロゲバント	プラセボ								

ラスミディタンは他の治療法と比べて有害事象が起こりやすい
(リザ・スマ・ゾルミ) トリブタンはCGRP受容体拮抗薬と比べて有害事象が起きやすい

ただし、軽度～中等度の副作用がほとんどで、重度の有害事象は割合が低い(0～2.1%)

⑦結果の評価：SUCRA

SUCRA(累積順位曲線下面積)
Network Meta-analysisの結果
について治療効果の順位を表す
指標

値が100%の治療が最善であり
値が0の治療は逆と解釈する

最善



eTable 2. SUCRA of Outcomes for Anti-Migraine Specific Treatments in Dosages With Widespread Clinical Use

Treatment*	Pain freedom	Pain relief	Adverse events
Eletriptan 40mg	95.4	90.7	44.4
Rizatriptan 10mg	89.3	92.6	69.7
Sumatriptan 100mg	83.5	72.7	65
Frovatriptan 2.5mg	77.6	30.5	50.5
Rizatriptan 5mg	76.2	66.1	48
Sumatriptan 50mg	68	78.7	64.6
Zolmitriptan 2.5mg	66.7	67.3	80.6
Eletriptan 20mg	57.4	55.7	36.2
Almotriptan 12.5mg	53.5	58.7	32.9
Sumatriptan 10mg nasal spray	49.9	72.1	91.2
Ubrogepant 100mg	40.1	15.8	50.4
Lasmiditan 100mg	28.9	32.7	95.1
Ubrogepant 50mg	24.9	14	16.7
Almotriptan 6.25mg	23.8	17.1	16.3
Rimegepant 75mg	23.6	44.5	40.1
Naratriptan 2.5mg	22.2	37	25.9
Lasmiditan 50mg	18.4	11.5	88.8
Dihydroergotamine 2mg nasal spray	N.A.	95.5	N.A.
Dihydroergotamine 3mg nasal spray	N.A.	59.1	N.A.
Naratriptan 1mg	N.A.	37.9	14.9

*Sorted by order of mean rank for pain freedom (e.g., the former the greater possibility to be the best treatment in terms of pain freedom at hours).

⑦結果の評価

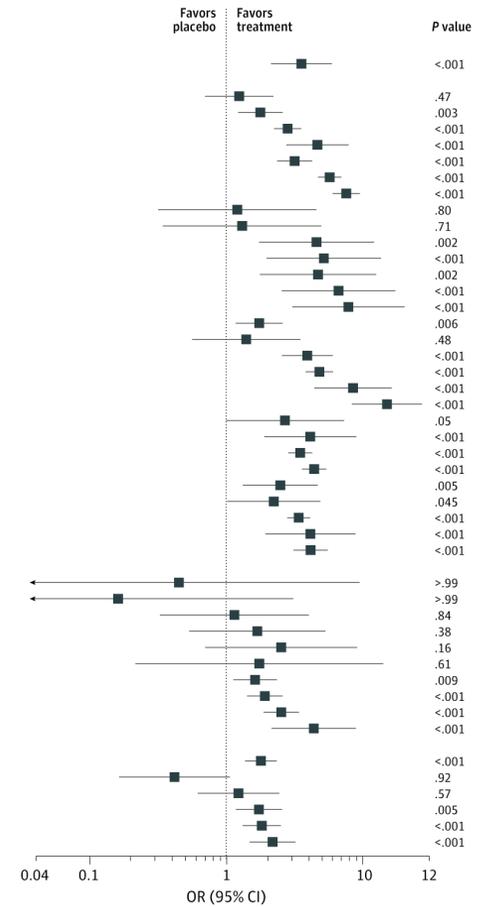
●異質性の評価

フォレストプロットからは
統計学的異質性はなさそうに見える

頭痛の重症度等の割合が各研究で異なることなど
臨床的異質性がないとはいえない

A Pain freedom at 2 h

Medication	OR (95% CI)
Ergot alkaloids	
Dihydroergotamine, 1 mg inhaler	3.53 (2.12-5.90)
Triptans	
Almotriptan, 2mg	1.24 (0.70-2.20)
Almotriptan, 6.25 mg	1.77 (1.22-2.57)
Almotriptan, 12.5 mg	2.80 (2.23-3.52)
Almotriptan, 25 mg	4.62 (2.74-7.79)
Eletriptan, 20 mg	3.15 (2.35-4.23)
Eletriptan, 40 mg	5.68 (4.66-6.91)
Eletriptan, 80 mg	7.49 (5.97-9.41)
Frovatriptan, 0.5 mg	1.20 (0.32-4.54)
Frovatriptan, 1 mg	1.30 (0.34-4.94)
Frovatriptan, 2.5 mg	4.55 (1.73-11.95)
Frovatriptan, 5 mg	5.14 (1.97-13.45)
Frovatriptan, 10 mg	4.67 (1.76-12.39)
Frovatriptan, 20 mg	6.59 (2.54-17.10)
Frovatriptan, 40 mg	7.77 (3.03-19.93)
Naratriptan, 2.5 mg	1.74 (1.17-2.58)
Rizatriptan, 2.5 mg	1.40 (0.56-3.47)
Rizatriptan, 5 mg	3.90 (2.54-5.98)
Rizatriptan, 10 mg	4.78 (3.79-6.01)
Rizatriptan, 20 mg	8.40 (4.38-16.11)
Rizatriptan, 40 mg	14.86 (8.24-26.77)
Sumatriptan, 10 mg nasal spray	2.68 (0.99-7.22)
Sumatriptan, 25 mg	4.10 (1.89-8.87)
Sumatriptan, 50 mg	3.46 (2.83-4.23)
Sumatriptan, 100 mg	4.37 (3.57-5.36)
Zolmitriptan, 1 mg	2.48 (1.32-4.64)
Zolmitriptan, 1.9 mg	2.22 (1.02-4.86)
Zolmitriptan, 2.5 mg	3.37 (2.78-4.09)
Zolmitriptan, 3.8 mg	4.10 (1.92-8.76)
Zolmitriptan, 5 mg	4.12 (3.09-5.50)
Lasmiditan	
Lasmiditan, 2.5 mg	0.45 (0.02-9.38)
Lasmiditan, 5 mg	0.16 (0.01-3.08)
Lasmiditan, 10 mg	1.14 (0.33-4.00)
Lasmiditan, 20 mg	1.68 (0.54-5.29)
Lasmiditan, 30 mg	2.51 (0.70-9.00)
Lasmiditan, 45 mg	1.74 (0.22-13.94)
Lasmiditan, 50 mg	1.62 (1.13-2.34)
Lasmiditan, 100 mg	1.91 (1.42-2.57)
Lasmiditan, 200 mg	2.52 (1.87-3.38)
Lasmiditan, 400 mg	4.35 (2.14-8.84)
CGRP antagonists	
Rimegepant 75 mg	1.79 (1.37-2.33)
Ubrogepant 1mg	0.42 (0.17-1.06)
Ubrogepant 10 mg	1.23 (0.62-2.43)
Ubrogepant 25 mg	1.73 (1.18-2.54)
Ubrogepant 50 mg	1.81 (1.32-2.50)
Ubrogepant 100 mg	2.18 (1.48-3.20)



⑦結果の評価

●感度分析

- ・バイアスリスクが高い論文を除外

➡ほぼ同様の結果

- ・ベースラインの頭痛の重症度の患者の割合で調整

➡疼痛の消失はほぼ同様の結果

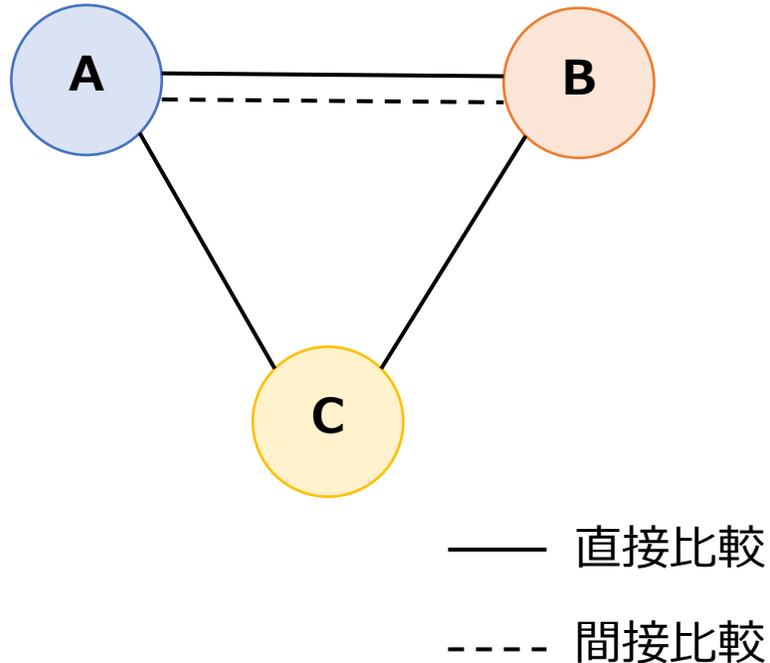
※疼痛の軽減ではリザトリプタンで効果減弱、CGRP受容体拮抗薬で増強

バイアスリスクの高いものを除外したり、重症度（臨床的異質性）で調整しても結果に影響はなさそう。

→効果量の絶対値は多少異なる可能性はあるが
治療効果、副作用等の順位は大きく変化ないと思われる。

⑦結果の評価

● 一致性の評価



直接効果≠間接効果の場合、
例)直接比較では $A > B$ の治療効果だが
間接比較では $A < B$ の治療効果

単純に結果を統合しても良いか



ネットワークメタアナリシスでは
一致性の評価が必要

⑦結果の評価

● 一致性の評価

The statistical analysis was performed using Stata, version 14.0 (StataCorp) based on the frequentist models using the "network" command. For each specified outcome, we estimated the odds ratios (ORs) with 95% CIs with random-effects models. We ranked the treatment using the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA), which is the cumulative relative probability of a treatment being the best option.¹⁶ The potential inconsistency of the model was evaluated using the loop-specific approach and the node-splitting method. The design-by-treatment model was applied to evaluate global inconsistency.

以下の方法で一致性を評価

Local inconsistency

- loop-specific approach
- node splitting method



いくつかの不一致があり
➡矛盾を生じさせる研究を除外して
感度分析→同様の結果が得られた

Global inconsistency

- design-by-treatment model



全体的な重大な矛盾はなし

Step3 批判的吟味全体のまとめ

- 元文献バイアス、出版バイアスはあるかもしれない
- 直接比較が少なく、間接比較への依存性が高い
 - 効果量の絶対値については差し引いた解釈が必要かもしれない
- 異質性・一致性：追加解析、感度解析は適切に行われている
 - 今回のCQ「どの薬剤が最も急性期治療に優れているか」については、ある程度信頼できるエビデンスと言えるのではないか。

論文のまとめ

- トリプタンはラスミディタンやCGRP受容体拮抗薬と比較し、疼痛の消失・軽減において有効性を認めた。
- トリプタンに関しては日本の初期投与量だと、リザトリプタン10mgがベストか。
- 重篤な有害事象は少なく忍容性はあるが有害事象はラスミディタンで多い。
- CGRP受容体拮抗薬はトリプタンより有害事象が少ない。

最善



eTable 2. SUCRA of Outcomes for Anti-Migraine Specific Treatments in Dosages With Widespread Clinical Use

Treatment*	Pain freedom	Pain relief	Adverse events
Eletriptan 40mg	95.4	90.7	44.4
Rizatriptan 10mg	89.3	92.6	69.7
Sumatriptan 100mg	83.5	72.7	65
Frovatriptan 2.5mg	77.6	30.5	50.5
Rizatriptan 5mg	76.2	66.1	48
Sumatriptan 50mg	68	78.7	64.6
Zolmitriptan 2.5mg	66.7	67.3	80.6
Eletriptan 20mg	57.4	55.7	36.2
Almotriptan 12.5mg	53.5	58.7	32.9
Sumatriptan 10mg nasal spray	49.9	72.1	91.2
Ubrogepant 100mg	40.1	15.8	50.4
Lasmiditan 100mg	28.9	32.7	95.1
Ubrogepant 50mg	24.9	14	16.7
Almotriptan 6.25mg	23.8	17.1	16.3
Rimegepant 75mg	23.6	44.5	40.1
Naratriptan 2.5mg	22.2	37	25.9
Lasmiditan 50mg	18.4	11.5	88.8
Dihydroergotamine 2mg nasal spray	N.A.	95.5	N.A.
Dihydroergotamine 3mg nasal spray	N.A.	59.1	N.A.
Naratriptan 1mg	N.A.	37.9	14.9

*Sorted by order of mean rank for pain freedom (e.g., the former the greater possibility to be the best treatment in terms of pain freedom at hours).

EBMの5ステップ

Step 1 疑問の定式化

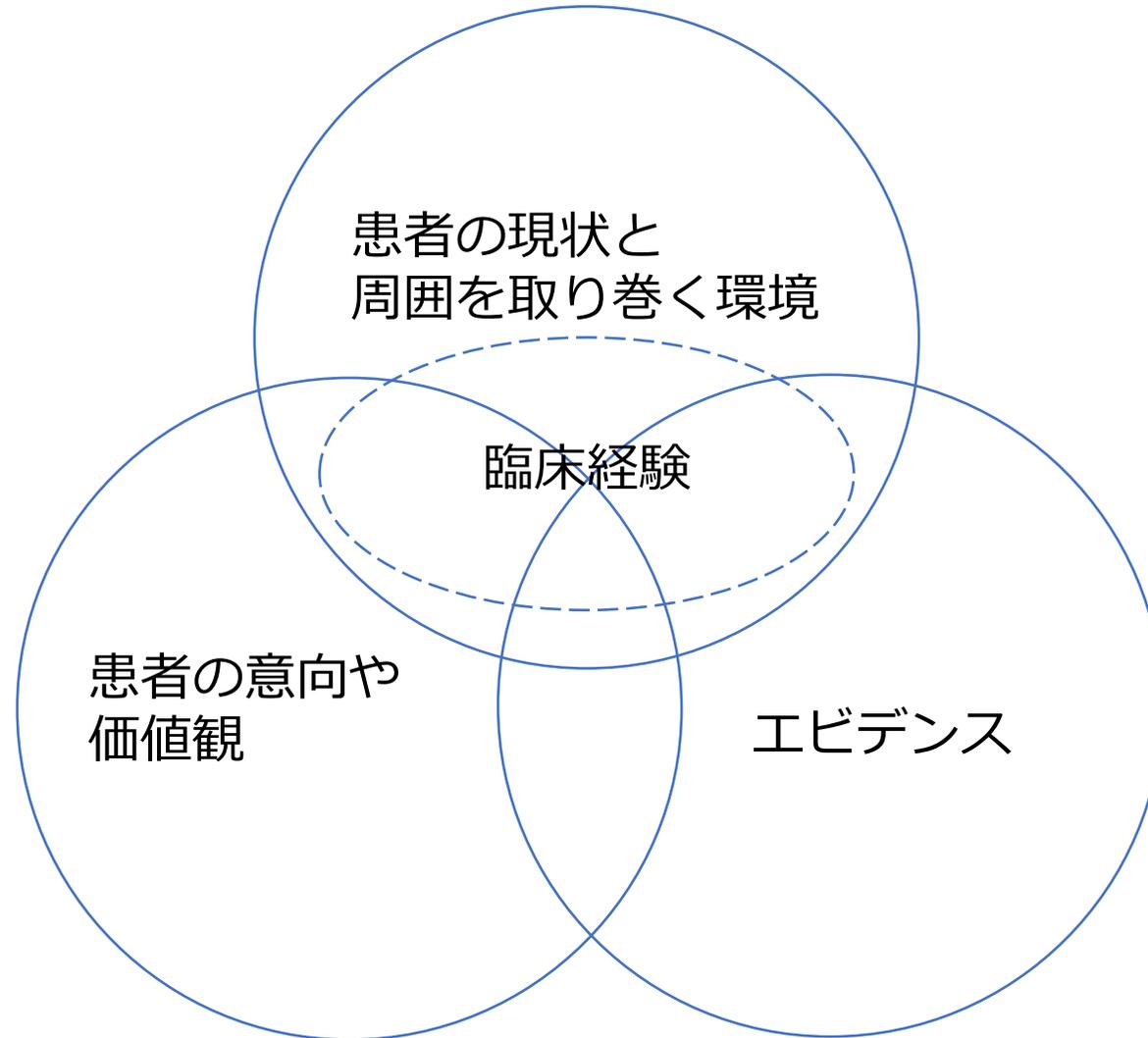
Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 情報の患者への適応

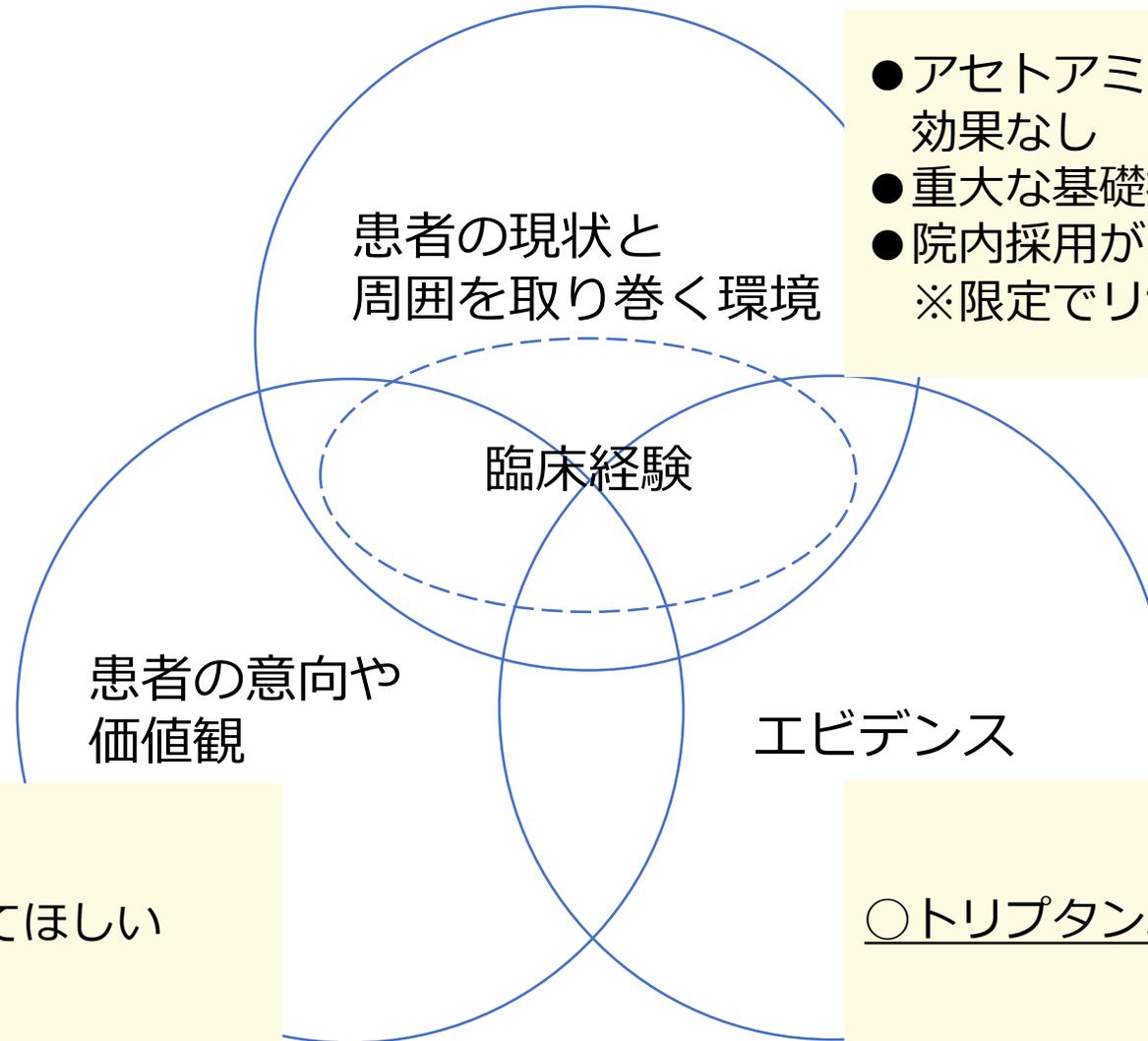
Step 5 Step 1～4の振り返り

Step4 情報の患者への適応



Step4 情報の患者への適応

今回



- アセトアミノフェンやNSAIDSで効果なし
- 重大な基礎疾患や心血管リスクなし
- 院内採用があるのはエトトリプタン
※限定でリザトリプタンもあり

●痛みを早くなくしてほしい

○トリプタン製剤が鎮痛の有効性が高い

Step4 情報の患者への適応

今回

◎診療を振り返った。
院内採用という限定がある中で、選択可能であったトリプタン製剤は
エレトリプタンのみ

⇒妥当な選択であったと思われる

●アセトアミノフェンやNSAIDSで
副作用あり

リスクなし
トリプタン
あり

●痛みを早くなくしてほしい

○トリプタン製剤が鎮痛の有効性が高い

Step4 今後の患者への適応 日本の用量

日本で使用可能な薬剤と標準的な用量(1回投与量)

Treatment*	Pain freedom	Pain relief	Adverse events
✘ Eletriptan 40mg	95.4	90.7	44.4
Rizatriptan 10mg	89.3	92.6	69.7
✘ Sumatriptan 100mg	83.5	72.7	65
Frovatriptan 2.5mg	77.6	30.5	50.5
Rizatriptan 5mg	76.2	66.1	48
Sumatriptan 50mg	68	78.7	64.6
Zolmitriptan 2.5mg	66.7	67.3	80.6
Eletriptan 20mg	57.4	55.7	36.2
Almotriptan 12.5mg	53.5	58.7	32.9
Sumatriptan 10mg nasal spray	49.9	72.1	91.2
Ubrogepant 100mg	40.1	15.8	50.4
Lasmiditan 100mg	28.9	32.7	95.1
Ubrogepant 50mg	24.9	14	16.7
Almotriptan 6.25mg	23.8	17.1	16.3
Rimegepant 75mg	23.6	44.5	40.1
Naratriptan 2.5mg	22.2	37	25.9
✘ Lasmiditan 50mg	18.4	11.5	88.8
Dihydroergotamine 2mg nasal spray	N.A.	95.5	N.A.
Dihydroergotamine 3mg nasal spray	N.A.	59.1	N.A.
Naratriptan 1mg	N.A.	37.9	14.9

※日本の臨床では第一選択の用量ではない

日本での初期量を考慮すると、効果が高いのは以下の順

- ・リザトリプタン10mg
- ・スマトリプタン50mg
- ・ゾルミトリプタン2.5mg
- ・エレクトリプタン20mg
- ・ラスミディタン100mg
- ・ナラトリプタン2.5mg

Step4 今後の患者への適応 薬価、剤形

薬価や剤形も薬剤選択には重要！

	薬価	剤形	備考
リザトリプタン10mg (マクサルト®)	82-136円 (386円)	口腔内崩壊錠あり	予防薬プロプラノールとの併用は禁忌
スマトリプタン50mg (イミグラン®)	105-142円 (342円)	内用液、点鼻薬、 皮下注あり	
ゾルミトリプタン2.5mg (ゾーミッグ)	124-154円 (491円)	口腔内崩壊錠あり	
エレトリプタン20mg (レルパックス®)	132-148円 (411円)		
ラスミディタン100mg (レイボー®)	570円		
ナラトリプタン (アマージ®)	177円 (340円)		効果時間が長い

Step4まとめ 今後の患者への適応

- NSAIDsの効果に乏しい片頭痛発作の場合
トリプタン(本邦ではリザトリプタン>スマトリプタン)の使用を検討。
※剤型も考慮して選択
 - 心血管リスクが高い人ではラスミディタンの使用を検討されるが、
有害事象が出る可能性が他の薬剤よりは大きく薬価は高い。
 - 副作用でトリプタンに忍容性がない場合、
CGRP受容体拮抗薬も検討されるが現時点では日本未発売。
- ※新規薬剤に関しては長期での副作用等は分かっておらず注意は必要。

EBMの5ステップ

Step 1 疑問の定式化

Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 情報の患者への適応

Step 5 Step 1 ~4の振り返り

Step5 振り返り

- ネットワークメタアナリシスによって、片頭痛発作に対する治療薬の効果比較を行った論文を読んだ。
- トリプタンも薬剤によって効果や特徴が異なることを学んだ。
- 新規薬剤も各々特徴があり、トリプタンが使えない場合に有用な選択肢となるが、副作用や効果等でデメリットがあることがわかった。