

2025年CPG最先端の紹介1： 最先端の試みをしている、片頭痛の予防のCPG

Prevention of Episodic Migraine Headache Using Pharmacologic Treatments in Outpatient Settings: A Clinical Guideline From the American College of Physicians

から学ぶ

本文: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/ANNALS-24-01052>

最先端のビジュアルな試み:

https://acp.gradepro.org/presentations/#/vi_guidelines/p_99337b96-b16d-5781-96d0-5c173813f842_b87a9978-3c35-4769-8ecc-07f55cca7a47-acp_visual_guidelines_1c5adc8f-bedf-4f28-9138-0996d5ae9df1-30

最先端の試みの作成会社: <https://www.evidenceprime.com/>

ACPのCPGの方法論: <https://www.acponline.org/clinical-information/clinical-guidelines-recommendations/guideline-process>

赤字が、私の感想と学んで欲しいポイント



こんなビジュアルな見せ方をしている。これを作成した会社が、GRADEproのサイトを作っている。よって、CPG界の王道の会社である。そことタグを組んでいるACPの診療ガイドラインを紹介する。

しかし、

このCPG、薬剤間の差がなかったもので、コストと価値観のみで薬剤の順番を決めたという、さすがしいCPGだ。えっ、これでこれ作って良いのという、自信を与えてくれそうなCPGなので紹介することとした。

Recommendation 1:
ACP suggests clinicians initiate monotherapy to prevent episodic migraine headache in nonpregnant adults in outpatient setting by choosing one of the following pharmacologic treatments (conditional recommendation; low-certainty evidence):

- A beta-adrenergic blocker, either metoprolol or propranolol
- The antiseizure medication valproate
- The serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine
- The tricyclic antidepressant amitriptyline

Recommendation 2:
ACP suggests clinicians use monotherapy with a calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonist-gepant (atogepant or rimegepant) or a CGRP monoclonal antibody (eptinezumab, erenumab, fremanezumab, or galcanezumab) to prevent episodic migraine headache in nonpregnant adults in outpatient settings who do not tolerate or inadequately respond to a trial or trials of a beta-adrenergic blocker (metoprolol or propranolol), the antiseizure medication valproate, the serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine, or the tricyclic antidepressant amitriptyline and a further trial with a calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonist-gepant (atogepant or rimegepant) or a CGRP monoclonal antibody (eptinezumab, erenumab, fremanezumab, or galcanezumab) (conditional recommendation; low-certainty evidence)

Recommendation 3:
ACP suggests clinicians use monotherapy with the antiseizure medication topiramate to prevent episodic migraine headache in nonpregnant adults in outpatient settings who do not tolerate or inadequately respond to a first trial or trials of a beta-adrenergic blocker (metoprolol or propranolol), the antiseizure medication valproate, the serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine, or the tricyclic antidepressant amitriptyline and a further trial with a calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonist-gepant (atogepant or rimegepant) or a CGRP monoclonal antibody (eptinezumab, erenumab, fremanezumab, or galcanezumab) (conditional recommendation; low-certainty evidence)

Clinicians should use an informed decision-making approach and discuss benefits, harms, costs, patients' values and preferences, including financial burden and mode of administration; contraindications; pregnancy and reproductive status in females; clinical comorbidities; and availability when selecting a pharmacologic treatment to prevent episodic migraine

+ Clinical considerations

+ Citations

Data Visualization for Guideline Recommendations

How to Interact with the Data Visualization

Regulation: Nonpregnant adults with episodic migraine headache.

Recommendation options: Use of the β -blockers (metoprolol and propranolol)

Use of the β -blockers: metoprolol and propranolol

Recommendation 1:
ACP suggests clinicians initiate monotherapy to prevent episodic migraine headache in nonpregnant adults in outpatient setting by choosing one of the following pharmacologic treatments (conditional recommendation; low-certainty evidence):

- A beta-adrenergic blocker, either metoprolol or propranolol
- The antiseizure medication valproate
- The serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine
- The tricyclic antidepressant amitriptyline

BENEFITS & HARMS | **COSTS**

Effect size: Medication costs

Mean differences across outcomes for β -blockers vs Amitriptyline

β -blockers vs Amitriptyline

Mean difference: ● Mean difference; ● 95% CIs (lower and upper bound).

Outcome	Mean difference	95% CI (lower, upper bound)
Frequency (days/month)	Favors Amitriptyline	No data
Duration (in hours/headache)	Favors Amitriptyline	No data
Acute Medication Use (days/month)	Favors β -blockers	-0.18 (-1.94 to 1.58)
Disability (MIDAS)	Favors β -blockers	No data
QoL-MSQ EF (score)	Favors β -blockers	No data
QoL-MSQ RFP (score)	Favors β -blockers	No data
QoL-MSQ RFR (score)	Favors β -blockers	No data

INSUFFICIENT | LOW

- Comparisons with insufficient certainty of evidence or no data for all prioritized outcomes have been removed from the SoP tables.
- No eligible studies reported on frequency of emergency department visits and measures of physical functioning.

外来における薬物療法を用いた反復性片頭痛の予防：米国内科学会による臨床ガイドライン

本ガイドラインにおいて、ACPは臨床医に対し、非妊娠成人における外来でのエピソード性片頭痛予防のための単剤療法を開始すること、および初期治療が忍容性に欠ける、または不十分な反応に終わった場合の代替アプローチを推奨している。ACPの3つの推奨はすべて、強度が条件付きであり、確実性の低いエビデンスである。臨床的考察は、医師や他の臨床家にさらなる背景を提供する。

推奨1（2と3は省略）：

ACPは、外来患者において、非妊娠成人のエピソード性片頭痛を予防するために、臨床医が以下の薬理的治療のいずれかを選択し、単剤療法を開始することを推奨する（条件付き推奨；確実性の低いエビデンス）：

βアドレナリン遮断薬、メトプロロールまたはプロプラノロールのいずれか。

抗てんかん薬バルプロ酸塩

セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬ベンラファキシン

三環系抗うつ薬アミトリプチリン

緒言

片頭痛は、全成人において世界的な障害の第二の原因であり、特に15歳から49歳の女性においては第一の原因です。

アメリカでは約16%の人々が片頭痛に悩まされており、女性の方が男性よりも影響を受けやすいです。片頭痛は、特定の年齢層や失業者、低所得者において不均衡に多く見られ、障害の増加が報告されています。

片頭痛は、通常中程度から重度の頭痛が4時間から72時間続く再発性のエピソードで、日常生活に干渉し、生活の質に影響を与えます。片頭痛は過小診断され、過小治療されており、予防薬物治療を受ける資格のある人々のうち、わずかな割合しか治療を受けていません（7）。

予防の主な目標は、片頭痛の頻度と重症度を減少させることであり、現在、片頭痛の予防薬物治療は過小診断・過小治療されている状況です。

多くの治療法は他の病状のために開発され、オフラベル（医薬品が承認された適応症（使用目的）以外の用途で使用されること）で使用されていますが、いくつかはFDAから片頭痛予防のために承認されています。

Purpose and Scope

米国医師会 (ACP) のこの臨床診療ガイドラインの目的は、間欠性片頭痛の予防のための効果的な薬物療法の中から優先順位をつけるための臨床的推奨を提示することである。

この推奨は、これらの治療法の比較便益と害に関する入手可能な最良のエビデンス (8)、患者の価値観と選好の考慮 (9)、および経済的エビデンス (8, 10) に基づいている。

このガイドラインで間欠性片頭痛の予防のために考慮された薬物療法は、当初、科学文献の範囲設定、およびトピック専門家パネルとACP臨床診療ガイドライン委員会 (CGC) からの臨床的意見に基づいて定義された。

このガイドラインに含まれる薬物療法の最終リストは、以下の基準に基づいて段階的なアプローチを用いて選択された。米国での入手可能性、公開されたシステマティックレビューで有効性を支持するエビデンス (プラセボと比較)、およびこのACP臨床診療ガイドライン (8) に情報を提供するために使用された比較有効性システマティックレビューで定義された適格基準との整合性、である。治療法の選択に関する追加の詳細は図1に示されている。

文献 8.9.10

8.Damen JAA, Yang B, Idema DL, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of episodic migraine headache: a systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 4 February 2025. [Epub ahead of print]. doi: 10.7326/ANNALS-24-00315 (有料)

<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/ANNALS-24-00315>

9.Yang B, Vernooij RWM, Idema DL, et al. Patients' values and preferences regarding pharmacologic treatments for the prevention of episodic migraine headache: a systematic review for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 4 February 2025. [Epub ahead of print]. doi: 10.7326/ANNALS-24-00317 (有料)

<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/ANNALS-24-00317>

10.Merative. Micromedex Red Book Online System (electronic version). Accessed at www.micromedexsolutions.com on 15 April 2024.

スコープの図1 (次スライド) のスコープを Gemini : 2.0 Flash Thinking Experimental で解説

フローチャートは、大きく分けて以下のステップで構成されています。

1. タイトル: ACP Clinical Guideline Recommendations (ACP臨床診療ガイドラインの推奨)

2. 最上部のボックス: Selection of interventions with evidence of efficacy compared with placebo (プラセボと比較して有効性を示すエビデンスのある介入の選択) まず、大前提として、プラセボ（偽薬）と比較して有効性があると科学的に証明されている治療法のみを検討対象とします。アメリカで入手のみの薬剤でCPG作成している

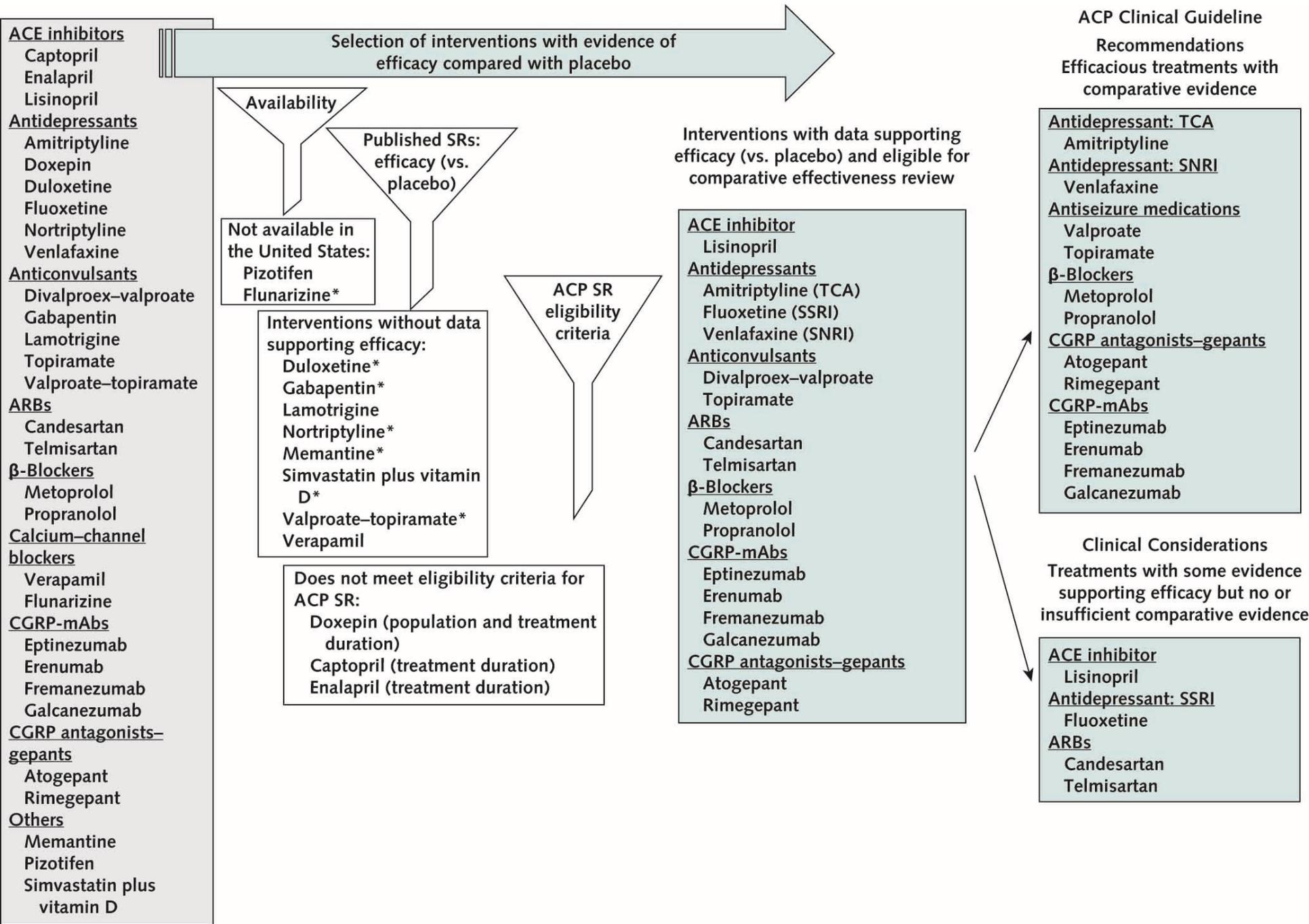
3. 最初のフィルター: Availability (入手可能性) Availability (入手可能性) 米国で実際に患者が入手できる薬であるかどうか最初のフィルターとなります。

4. 2番目のフィルター: Published SRs: Interventions with data supporting efficacy (vs. placebo) (公開されたシステマティックレビュー: 有効性 (対プラセボ) を支持するデータのある介入) Published SRs: Interventions with data supporting efficacy (vs. placebo) (公開されたシステマティックレビュー: 有効性 (対プラセボ) を支持するデータのある介入) 次に、公開されたシステマティックレビュー (複数の研究をまとめた質の高い文献) で、プラセボと比較して有効性を示すデータが存在するかどうかを評価します。

5. 3番目のフィルター: ACP SR eligibility criteria (ACPシステマティックレビューの適格基準) ACP SR eligibility criteria (ACPシステマティックレビューの適格基準) さらに、ACPが実施したシステマティックレビューの適格基準に合致するかどうかを評価します。これは、ガイドライン作成に使用されたシステマティックレビューの範囲に合致しているかをチェックする段階です。

6. 最終的に選択された介入: Efficacious treatments with comparative evidence (比較エビデンスのある効果的な治療法) これらの厳しいフィルターを通過した薬が、最終的に「Efficacious treatments with comparative evidence (比較エビデンスのある効果的な治療法)」としてリストアップされます。これらは、有効性が確立されており、他の治療法との比較データも存在する、推奨度の高い治療法群です。

7. Clinical Considerations (臨床的考察): Treatments with some evidence supporting efficacy but no or insufficient comparative evidence (有効性を支持するエビデンスはあるものの、比較エビデンスがない、または不十分な治療法) 最後に、「Clinical Considerations (臨床的考察)」としてリストアップされているのは、Treatments with some evidence supporting efficacy but no or insufficient comparative evidence (有効性を支持するエビデンスはあるものの、比較エビデンスがない、または不十分な治療法) です。



対象は、外来で管理されているエピソード性片頭痛（1ヵ月あたりの頭痛日数が1～14日と定義される）の成人である。

本ガイドラインは、慢性片頭痛（1ヵ月あたりの頭痛日数が15日以上と定義される）または慢性群発頭痛（1日に複数回起こる激しい頭痛で、1回の群発頭痛が数週間から数ヵ月続く）を経験する成人を対象としていない。

対象読者は、外来で成人のエピソード性片頭痛をケアする医師およびその他の臨床家である。

診療ガイドライン策定プロセス

CGCは、ACPのガイドライン開発プロセス（11）および利害の開示と利害の対立管理に関するポリシー（12）に従ってこのガイドラインを作成しました。

ACPはGRADE（推奨の評価、開発、評価のためのグレーディング）センターであり、CGCはこのガイドラインを開発する際にGRADE手法を使用し、証拠を報告する際にはEvidence-to-Decisionテーブルを含めました（次の次のスライド）（図2（次スライド）；補足）（13）。

付録には、支持する系統的レビューのための重要な質問（付録表1）がリストされており（8, 9）、ガイドラインおよび系統的レビューの方法についての詳細が記載されています。

ACPは、発表する各ガイドラインについて、ガイドライン国際ネットワーク（GIN）報告基準フォーム（14）を完成させます。このフォームは、GINの国際ガイドラインライブラリまたはACPのウェブサイト（www.acponline.org/clinical-information/guidelines/guideline-process）で見つけることができます。

図2：いつものGRADEアプローチの基準の表・ACPはvery lowがない

Grading Certainty of Evidence			
High	Confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect (the intervention “results in” the effect)		
Moderate	Moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a sizable possibility that it is substantially different (the intervention “probably results in” the effect)		
Low	Confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect (the intervention “may result in” the effect)		
Grading Strength of Recommendations			
Strength	Balance of Benefits and Harms	Applicable Patient Population	Policy Implications
Strong (ACP recommends)	Confidence that the benefits clearly outweigh the risks and burden or vice versa	Applies to most patients in most circumstances	Only strong recommendations could be considered as quality indicators to guide the development of accountability, reporting, and payment programs
Conditional (ACP suggests)	The benefits probably outweigh the risks and burden, or vice versa, but there is appreciable uncertainty	Applies to many patients but may differ depending on circumstances or patients’ values and preferences	Policymaking will require substantial debates and involvement of many stakeholders. Policies are also more likely to vary between regions. Quality indicators would have to focus on the fact that adequate deliberation about the management options has taken place.

ACPのEtD frameworkは、かなり簡略化されている

https://www.acpjournals.org/doi/suppl/10.7326/M18-3290/suppl_file/M18-3290_Supplement.pdf#page=3.00

Certainty of evidence
 Values
 Balance of effects
 Resources required
 Recommendation
 Justification
 Research priorities

	JUDGEMENT						
CERTAINTY OF EVIDENCE	Insufficient	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	○	○

CONCLUSIONS

Recommendation
Justification
Research priorities

SRのためのキーワードエッチョン

KQの用語を使っているんだ。KQ2を、SRしている点に注目して欲しい。

KQ 1. 成人のエピソード性片頭痛患者における薬理的予防治療の有益性と有害性は何か？

KQ 1a: 治療の有益性と有害性は、人口統計学的特徴（年齢、性別、人種/民族）によって異なるか？

KQ 2: エピソード性片頭痛に対する薬理的予防治療に対する患者の価値観や嗜好はどのようなものか？

KQ 3: 成人のエピソード性片頭痛患者における様々な薬理的予防治療の費用対効果はどの程度か？

Appendix Table 1. Key Questions for the Systematic Review

KQ 1. What are the benefits and harms of pharmacologic preventive treatment in adults with episodic migraine headache?

KQ 1a: Do treatment benefits and harms vary by demographic characteristics (age, sex, race/ethnicity)?

KQ 2: What are patients' values and preferences on pharmacologic preventive treatment for episodic migraine headache?

KQ 3: What is the cost-effectiveness of various pharmacologic preventive treatments in adults with episodic migraine headache?

KQ = key question.

本ガイドラインは、エピソード性片頭痛予防のための薬理的治療の有益性と有害性の比較を検討した、治療期間と追跡期間が少なくとも12週間以上のランダム化比較試験のシステマティックレビューとネットワークメタ解析（NMA）に基づいている(8)。

オランダ・コクランにあるACPエビデンスレビューセンター（CER）が、本ガイドラインに反映させたシステマティックレビューとNMAを完成させ、ACPが資金を提供した。

システマティックレビュー(8)とEvidence-to-Decisionの表（補足表1～6）には、所見の詳細な要約が記載されている。

Outcomes of Interest : Benefits and Harms

CGC、CGC公開パネル、および系統的レビューのトピック専門家パネルのメンバーは、独立して臨床アウトカムの重要性を「重要」「重要」「あまり重要でない」の3段階で評価しました。エビデンスの確実性を評価するために使用された優先アウトカムは以下の通りです：

- 片頭痛の頻度
- 片頭痛の持続時間
- 急性期薬物摂取日数
- 片頭痛関連の救急外来受診頻度
- 片頭痛関連の障害
- 生活の質 (QoL)
- 身体機能
- 有害事象による中止

ただし、付随する系統的レビューでは、身体機能や救急外来受診頻度を評価した適格な研究は特定されませんでした。

有害事象については、FDAラベルと適格な研究から収集されました。有害事象の発生率に有意差がある場合、またはグループ間の差が5%以上ある場合に報告されています。有害事象はGRADEアプローチを用いて評価されませんでした。

CGCは、個々の優先アウトカムの効果を解釈する際に、方向性、効果の大きさ、信頼区間、およびGRADE評価を考慮しました。また、各比較におけるすべてのアウトカムにわたって判断を行い、推奨事項を作成しました。

重大なアウトカムが、7つ以上あるよ

Appendix Table 2. Outcome Ratings

Outcomes rated as critical

- Acute medication intake days*
- Adverse events
- Discontinuations due to adverse events*
- Emergency department visits*
- Hospitalization
- Migraine duration*
- Migraine frequency*
- Migraine-related disability*
- Physical functioning*
- Quality of life*
- Serious adverse events

Outcomes rated as important

- Emotional functioning
- Social functioning
- Work productivity

CGC = Clinical Guidelines Committee.

* These outcomes were prioritized for decision making by the CGC after consideration of ratings from the CGC, the topic expert panel, and the CGC Public Panel.

CGCは、この臨床ガイドラインを作成する際に、適格な介入に対する一般市民と患者の価値観と嗜好を取り入れた。

CGCは、一般市民と患者の価値観と嗜好に関するエビデンスを2つの情報源から検討した：患者の価値観と嗜好に関するエビデンスの付随するシステマティックレビュー（9）、およびCGCパブリックパネルとの協議である。

CGCパブリックパネルは、アウトカムの評価演習に参加し、有益性と有害性に関するシステマティックレビューの所見（8）に基づいて介入に対する嗜好を提供し、ガイドラインの推奨案に関するフィードバックを提供した。

Committee Composition and Stakeholder Involvement

委員会の構成と利害関係者の関与：

CGCは、14～15人のメンバーからなる学際的なグループである。メンバーのうち12～13人は、内科のサブスペシャリティを含む、病院および外来医療にわたる様々な臨床専門分野を代表する内科医であり、2人は医師以外の一般メンバーである。

CGCパブリックパネルは6名の一般市民から構成され、ガイドライン作成プロセスの様々な時点で意見を提供した（「一般市民と患者の価値観と嗜好」の項を参照）。⇒価値観などで意見を提供するだけで、最小的なパネリストではないのか？ ACPの方法論でも不明。

CGCは、臨床トピックの専門家、臨床医、疫学者で構成されるトピック専門家パネルを招集し、システマティックレビューに情報を提供し、スコープと主要な質問の精緻化を支援した。

付録より：

CGC公衆パネルの調査公衆パネルからの3人の回答者のうち2人は、異なる薬理治療の比較的な利点と害について知らされた際、アミトリプチリン、CGRP mAbs、またはベンラファキシンの使用を好むと示しました。好みは、他の薬理治療に対する比較効果における利点、害、および経済的証拠によって影響されました。3人目の回答者は、治療を受けない場合と比較して、個々の選択肢の利点（「片頭痛の緩和」）の大きさを知らなければ選択できないことを認めましたが、同じ要因が意思決定に影響を与えることには同意しました。優先順位を選ぶよう求められた際、回答者はコスト、簡単な投与、低い有害事象（AE）に関連する理由から、CGRP mAbsの前にまずベンラファキシンの使用またはアミトリプチリンを使用することを考慮すると述べました。一方、もう一人の回答者は、利点に基づいてまずCGRP mAbsを考慮すると述べました。

Economic Evidence

薬理学的分類間で年間換算卸売価格（WAC）は**実質的に異なっていました**（補遺表8および9）。

例えば、注射剤CGRPモノクローナル抗体（エプチナクマブ、エレヌマブ、フレマネズマブ、およびガルカネズマブ）と経口CGRP受容体拮抗薬 - ゲパント（アトゲパントおよびリメゲパント）による年間治療の中央値費用は、7,071ドルから22,790ドルの範囲でした。

これらの治療法は、現在、**市販のジェネリック医薬品**としては入手できません。

逆に、推奨される初期治療薬（メトプロロール[123ドル]、プロプラノロール[393ドル]、バルプロ酸[274ドル]、ベンラファキシン[378ドル]、およびアミトリプチリン[67ドル]）の年間中央値費用は**大幅に低くなっています**。

CGCは、適格な介入のWACのみを評価し、CGRPモノクローナル抗体エプチナクマブによる3ヶ月ごとの外来点滴静脈内投与などの**関連する医療費**は計算しませんでした。

間欠性片頭痛予防のための薬理学的薬剤クラスを直接比較した**費用対効果分析（CEA）からのエビデンスはありませんでした**。比較効果レビュー（CER）は、少なくとも1つの以前の治療失敗歴のある人々において、CGRPモノクローナル抗体エレヌマブとフレマネズマブは、**予防的治療を行わない場合と比較して中間的な価値を持つ可能性がある**と低い確実性で結論づけました（補遺表10）（8）。

CGCは、少なくとも1つの以前の治療失敗歴のある人々において、CGRP受容体拮抗薬 - ゲパントのアトゲパントとリメゲパントは、**予防薬を使用しない場合と比較して価値が低い可能性**があると判断しました（補遺表10）

Values and Preferences

Geminiでまとめた表なので、すべて正しくないかもしれないが、まず、概略をつかむため。

ステップ/フィルター	基準/説明	包含/除外された治療法 (この段階で)	関与したパネル (該当する場合)	アウトカムカテゴリー
開始点	プラセボと比較して有効性を示すエビデンスのある介入	全てのリストアップされた薬剤 (ACE阻害薬, 抗うつ薬, 抗てんかん薬, ARBs, β 遮断薬, カルシウムチャンネル遮断薬, CGRP-mAbs, CGRP antagonists-gepants, その他)	(暗黙的に) ACP 臨床診療ガイドライン委員会 (CGC)	-
ステップ 1: 入手可能性	米国での入手可能性	除外: ピゾチフェン、フルナリジン	(間接的に) ACP 臨床診療ガイドライン委員会 (CGC)	-
ステップ 2: 公開されたシステムティックレビュー	プラセボ対照試験での有効性エビデンス	除外: デュロキシセチン、ガバペンチン、ラモトリジン、ノルトリプチリン*、メマンチン、シンバスタチン+ビタミンD*、バルプロ酸-トピラマート*、ベラパミル	トピック専門家パネル (システムティックレビューを通じて)	-
ステップ 3: ACP システムティックレビュー適格基準	ACPのシステムティックレビューの適格基準を満たすか	除外: ドキセピン (対象集団と治療期間), カプトプリル (治療期間), エナラプリル (治療期間)	ACP 臨床診療ガイドライン委員会 (CGC) (ACP SR 作成時、間接的に)	-
最終アウトカム 1	比較エビデンスのある効果的な治療法	包含: * 抗うつ薬 (三環系: アミトリプチリン) * 抗うつ薬 (SNRI: ベンラファキシン) * 抗てんかん薬 (バルプロ酸, トピラマート) * β 遮断薬 (メトプロロール, プロプラノロール) * CGRP antagonists-gepants (アトゲパント, リメゲパント) * CGRP-mAbs (エブチナクマブ, エレヌマブ, フレマネズマブ, ガルカネズマブ)	ACP 臨床診療ガイドライン委員会 (CGC)	比較エビデンスのある効果的な治療法 (推奨治療の第一選択肢グループ)
最終アウトカム 2	臨床的考察 (比較エビデンスが不十分だが有効性エビデンスのある治療法)	包含: * ACE阻害薬 (リシノプリル) * 抗うつ薬 (SSRI: フルオキシセチン) * ARBs (カンデサルタン, テルミサルタン)	ACP 臨床診療ガイドライン委員会 (CGC)	臨床的考察 (有効性を支持するエビデンスはあるものの、比較エビデンスがない、または不十分な治療法。臨床状況に応じて考慮される治療法グループ)

エビデンス：

患者はAEよりも片頭痛予防治療が片頭痛関連転帰に及ぼす影響を優先している可能性が示された（確実性の低いエビデンス）。エピソード性片頭痛予防のための薬理的治療の投与経路は、片頭痛頻度に対する効果と同様におそらく重要である（中程度の確実性の証拠）(9)。人々はおそらく、CGRP-mAbsのような注射薬よりも経口治療を好むであろう（中程度の確実性のエビデンス）。

CGC Public Panel:

薬理的治療間の優先順位付けされたアウトカムに顕著な差がないため、好ましい治療を選択することが困難であることを認めた。コストが意思決定の要因でない場合にはCGRP-mAbsを好んだが、コストが要因である場合には、よりコストの低い他の選択肢が好まれた。

CGC (Clinical Guidelines Committee): **CGCのみの選択がはっきりと、どれだったか不明**

パネルの結果では、アミトリプチリン、CGRP-mAbs、SSRI/SNRIの使用を好むことが示された。これらの嗜好を決定づけた要因は、有益性、有害性、コストであった。

最終的に、アミトリプチリン、β遮断薬メトプロロールおよびプロプラノロール、CGRP拮抗薬ゲパント、CGRP-mAbs、バルプロ酸、およびベンラファキシンの中で相対的な正味利益がなかったため、CGCは主に経済的エビデンスと患者の価値観および意向に関するエビデンスを用いて、片頭痛予防治療の優先順位を決定した。

と言うことは、薬剤間の差がなかったので、コストと価値観のみで薬剤の順番を決めたと言うことのようなのだ。しかも、CGC Public Panelの意見より、文献9のSRを重視したようだ。

これらの推奨は、非妊娠中または非授乳中の成人のエピソード性片頭痛に適用される。組み入れられた研究の参加者の大多数は、前兆を伴うか伴わないエピソード性片頭痛を有し、平均頭痛頻度が月7~8日（範囲、月2~14日）で、エピソード性片頭痛予防のための治療を開始しており、以前に予防的治療が失敗したことがある生殖年齢の女性であった。

Clinical Considerations : 臨床上の考慮事項

結構多いなという程度を理解でよい

- このガイドラインは、エピソード性偏頭痛を予防するために有益な薬剤の比較効果を評価し、臨床医が予防に使用する薬剤を選択する手助けをすることを目的としています（図1）。
- エピソード性偏頭痛の予防のために薬物治療を開始する前に、急性偏頭痛に寄与する修正可能な引き金や要因を探ることが重要です。水分補給や規則正しい十分な睡眠、身体活動の維持などのライフスタイル介入の重要性について話し合い、急性偏頭痛を治療するために適切かつ十分な強度の薬剤を使用しているかどうかを評価します。
- エピソード性偏頭痛予防のための薬物治療開始を導くための証拠に基づく定義や閾値は存在しません。適切な急性治療にもかかわらず重度の障害を伴う頭痛を経験している人や、急性治療に耐えられない、または禁忌がある人、急性治療を推奨以上に頻繁に使用している人に対して、薬物治療を考慮します。
- 薬物治療の遵守が重要であることを強調します。エピソード性偏頭痛予防のための長期治療オプションを開始した後、改善が徐々に現れることがあり、治療開始から数週間後に効果が明らかになることがあります。
- 推奨される治療のネットベネフィットが類似しているため、ACPの推奨は異なるクラスの偏頭痛予防治療の優先順位を決定する際にコストを重要な要素としています。ただし、治療の実際のコストは人によって異なるため、最も適切な治療を選択する際には、各人の経済状況や個人の好みを慎重に評価することが重要です。
- 推奨される治療が耐えられない場合や不十分な反応を示す場合は、ACE阻害薬（リシノプリル）、ARB（カンデサルタンまたはテルミサルタン）、またはSSRI（フルオキセチン）を考慮します。
- 妊娠可能な人や妊娠中または授乳中の人に対しては、妊娠や授乳中の薬物治療の副作用について話し合います。
- 偏頭痛予防のための薬物治療は低用量から開始し、望ましい結果が得られるまで徐々に増量します。
- 適切な反応が得られない場合は、合理的な試行期間（一般的に2~3ヶ月）内に薬物治療を切り替え、または副作用が発生した場合は早めに切り替えます。
- 頭痛日記を使用することで、治療の有効性を判断し、鎮痛剤の過剰使用を特定し、偏頭痛の進行を追跡するのに役立ちます。偏頭痛予防のための薬剤を中止するタイミングについては不確実性がありますが、患者とともに予防治療の利益、害、コストのバランスを再評価することを考慮します。
- 認知行動療法、リラクゼーショントレーニング、マインドフルネスに基づく治療などの特定の行動介入は、偏頭痛の頻度を減少させる可能性があり、行動変化に焦点を当てた教育のみでも偏頭痛に関連する障害を改善することがあります。
- コストの低い推奨薬剤を処方します。

Treatments With No Recommendations

CGCは、ACE阻害薬のリシノプリル、ARBのカンデサルタンとテルミサルタン、SSRIのフルオキセチンについては、推奨するための比較エビデンスが決定的ではないと判断したが、これらの薬理学的治療については臨床的考察のセクションで取り上げた。

最終的には、いずれもサンプルサイズが小さく、バイアスのリスクが「ある程度」から「高い」研究からの限定的なエビデンスがあり、有効性を支持したが、有効性の比較データはないか不十分であった。

CGCは、トピラマートとアミトリプチリンの併用療法については、単剤療法と比較して付加的な有益性がないこと、また、併用によりAEが増加する可能性があることから、推奨を行わなかった。

「推奨なし」の薬剤についてだが、ポイントは、AEが増加する可能性だと思う。でも、それだと、「使わない事を推奨」でも良かったことになるが、文章からでは不明だった。

不十分なエビデンス領域

多くの研究がプラセボとの比較で、直接的な頭対頭の比較研究が少ない
リシノプリルの評価可能な研究は1つのみで、ネットワークメタ分析に使用できなかった
ARB（カンデサルタンとテルミサルタン）の比較効果に関するエビデンスは主に不十分
薬理的クラス間の比較では、多くの結果のエビデンスの確実性が低いか不確実
CGRP抗体薬の年齢、人種、民族による効果の違いを評価した研究は2つのみ
異なる薬剤クラス間の直接的な費用対効果分析は見つからなかった

エビデンスが存在しない領域

身体機能や救急外来受診頻度に関する比較データが報告されていない
カプトプリル、ドキセピン、デュロキセチン、エナラプリル、ガバペンチン、ラモトリギン、メマンチン、ノルト
リプチリン、シンバスタチン+ビタミンD、バルプロ酸+トピラマート、ベラパミルの有効性を支持するプラセボ対
照試験が見つからなかった
リシノプリルの比較効果研究が存在しない

研究ニーズ

患者中心の結果を評価する、よく設計された比較臨床効果試験
すべての関連する薬理的治療の費用対効果評価
年齢、人種、民族による部分集団の効果評価
これらの研究ギャップを埋めることで、片頭痛予防治療の選択肢に関するより強固なエビデンスベースが構築される可能性があります。

利益相反

いやはや、ものすごくしっかりと公開している。しかも一覧表まで作っているし、期間も短いためか何度も行っているようだ。

<https://www.acponline.org/about-acp/who-we-are-what-we-do/leadership/boards-committees-councils/clinical-guidelines-committee/disclosure-of-interests-and-conflict-of-interest-management-summary-for-clinical-guidelines>

Acknowledgements and Attestations

By signing this form,

- I acknowledge that in order to maintain transparency, all participants' disclosure of interests will be publicly available on ACP's website and a link to the disclosures will be included in each published work.
- I attest that I have reviewed the above topic areas and that my disclosures are up to date.

Lauri Hicks

Name

12/10/24



Conflicts of Interest Management Clinical Guidelines Committee January 28-29, 2025

Name	COI	Items Impacted	Management this meeting
Committee Members			
Carolyn Crandall	Moderate Is PI on grants and authored multiple recent publications related to osteoporosis (fracture risk assessment and prediction, screening for bone mineral density/osteoporosis, and cost-effectiveness of osteoporosis treatments)	<ul style="list-style-type: none">• Osteoporosis living topic	<ul style="list-style-type: none">• Discussion: Participates• Authorship: Recused• Voting: Recused
	Low Household member is recipient of grant from the American Cancer Society (work is on brain cancer and not relevant to ongoing CGC projects)	<ul style="list-style-type: none">• Depression living topic• Osteoporosis living topic• Obesity topic• New topic selection	<ul style="list-style-type: none">• Discussion: Participates• Authorship: Participates• Voting: Participates
Paul Shekelle	Moderate Authored recent systematic review related to endoscopic therapies for patients with obesity	<ul style="list-style-type: none">• Obesity topic	<ul style="list-style-type: none">• Discussion: Participates• Authorship: Recused• Voting: Recused
Ethan Balk	Low Working on systematic review on peripartum mental health	<ul style="list-style-type: none">• Depression living topic	<ul style="list-style-type: none">• Discussion: Participates• Authorship: Participates• Voting: Participates
Thomas Cooney	No COI identified	<ul style="list-style-type: none">• None	<ul style="list-style-type: none">• Discussion: Participates• Authorship: Participates• Voting: Participates

システマティック・レビューと臨床ガイドラインは、それぞれジャーナルによる査読プロセスを経た。

このガイドラインは、ACPのリージェントとガバナーからコメントを得るために、オンラインに掲載された。CGCはガイドラインを確定する前に、あらゆるフィードバックを考慮した。

パブコメはしたが、外部評価は、雑誌の査読だったようだ。

付録の目次

エビデンスレビュー 主要な質問とPICOTS... 1
補遺表1a. ARB vs 他の介入：間欠性片頭痛予防 研究結果の要約... 3
補遺表1b. EtD判断の要約 - ARB vs 他の介入：間欠性片頭痛予防 ... 4
補遺表2a. β 遮断薬 vs 他の介入：間欠性片頭痛予防 研究結果の要約... 5
補遺表2b. EtD判断の要約 - β 遮断薬 vs 他の介入：間欠性片頭痛予防 ... 7
補遺表3a. CGRP-mAbs/ゲパント vs 他の介入：間欠性片頭痛予防 研究結果の要約... 8
補遺表3b. EtD判断の要約 - CGRP-mAbs/ゲパント vs 他の介入：間欠性片頭痛予防 ... 11
補遺表4a. SSRI/SNRI vs 他の介入：間欠性片頭痛予防 研究結果の要約... 12
補遺表4b. EtD判断の要約: SSRI/SNRI vs 他の介入：間欠性片頭痛予防 ... 13
補遺表5a. 三環系抗うつ薬(アミトリプチリン) vs 他の介入：間欠性片頭痛予防 研究結果の要約... 14
補遺表5b. EtD判断の要約: 三環系抗うつ薬 vs 他の介入：間欠性片頭痛予防 ... 15
補遺表6a. トピラマート/トピラマート+TCA(アミトリプチリン) vs 他の介入：間欠性片頭痛予防 研究結果の要約... 16
補遺表6b. EtD判断の要約: トピラマート/トピラマート+TCA(アミトリプチリン) vs 他の介入：間欠性片頭痛予防 ... 18
有害事象と黒枠警告... 19
補遺表7. 介入 vs 無介入/プラセボ比較試験における有害事象発生率... 19
患者の価値観と選好... 23
資源利用... 25
補遺表8. 間欠性片頭痛予防 薬物療法の年間換算WAC... 25
補遺表9. 間欠性片頭痛予防 薬物療法の年間換算WACの差異... 27
費用対効果... 28
補遺表10. 費用対効果分析システマティックレビュー 研究結果の要約... 28参考文献... 29

エビデンスプロファイルもデータなしでヌケヌケ：文献8有料で詳細不明

Supplement Table 5a. Summary of Findings: Tricyclic Antidepressant (Amitriptyline) vs. Other Interventions for the Prevention of Episodic Migraine Headache

The following comparisons with insufficient CoE for all prioritized outcomes have been removed from the SoF tables:

- TCA (Amitriptyline) vs. Valproate

Number of RCTs; Total Sample Size Odds Ratio (95% Confidence Interval) Absolute Risk Difference per 1,000 Treated (95% Confidence Interval) Certainty of Evidence								
	Migraine frequency (days/month)	Migraine duration (hours/migraine headache) *	Acute medication intake days (days/month)	Migraine-related disability (MIDAS score)	MSQ – EF (score)	MSQ – RFP (score)	MSQ – RFR (score)	DAEs (number of participants)
TCA (Amitriptyline) vs. Topiramate	NMA MD -0.21 (-0.95, 0.53) ⊕○○	No data	NMA MD -0.20 (-1.51, 1.11) ⊕○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○
Interpretation of relative and absolute risks for TCA (Amitriptyline) compared with Topiramate	TCA (amitriptyline) may result in no difference in migraine frequency ↔		TCA (amitriptyline) may result in no difference in acute medication intake days ↔	Insufficient evidence ?	Insufficient evidence ?	Insufficient evidence ?	Insufficient evidence ?	Insufficient evidence ?
TCA (Amitriptyline) vs. Topiramate-TCA combination	NMA MD -0.28 (-1.45, 0.90) ⊕⊕○	No data	No data	No data	No data	No data	No data	○○○
Interpretation of relative and absolute risks for TCA (Amitriptyline) compared with Topiramate-TCA combination	TCA (amitriptyline) probably results in no difference in migraine frequency ↔		No data	No data	No data	No data	No data	Insufficient evidence ?

* There was an insufficient number of studies available to consider performing a network meta-analysis for the outcome migraine duration, estimates of direct pairwise comparisons are reported when available.

- Abbreviations: AE: adverse events; ARB: angiotensin II receptor blocker; CGRP: calcitonin gene-related peptide; DAEs: Discontinuation due to adverse events; EF: emotional function; K: number of studies; mAbs: monoclonal antibodies; MD: mean difference; MSQ: migraine-specific quality-of-life questionnaire; RFP: role-function preventive; RFR: role-function restrictive; TCA: tricyclic antidepressant
- GRADE certainty of evidence: Insufficient ○○○; Low ⊕○○; Moderate ⊕⊕○; High ⊕⊕⊕
- Statistics are from the American College of Physicians-funded systematic review and network meta-analysis (1). Interpretation of findings for individual outcomes was done by the CGC.

EtD表は、評価の結果のみの記載だった

Supplement Table 2b. Summary of EtD Judgments – β -Blockers vs. Other Interventions for the Prevention of Episodic Migraine Headache

	β -blockers vs. CGRP-mAbs	β -blockers vs. CGRP Antagonist-Gepants	β -blockers vs. TCA	β -blockers vs. Topiramate	β -blockers vs. Valproate
DESIRABLE EFFECTS	No clinically meaningful differences	No clinically meaningful differences	No clinically meaningful differences	Small	No clinically meaningful differences
UNDESIRABLE EFFECTS	Uncertain	Uncertain	Uncertain	No clinically meaningful differences	Uncertain
CERTAINTY OF EVIDENCE	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Low	Insufficient
VALUES	Probably no important uncertainty or variability				
BALANCE OF EFFECTS	Uncertain	Uncertain	Uncertain	May favor the intervention	Uncertain
RESOURCE UTILIZATION	Modest increase	Large decrease	Negligible differences	Negligible differences	Negligible differences
COST EFFECTIVENESS	No included studies				
CERTAINTY OF EVIDENCE OF COST EFFECTIVENESS	No included studies				
ADDITIONAL CONSIDERATION					

Guideline Expiration or Living Guideline Process

すべてのACP臨床ガイドラインは、発表から5年後、または更新が発行されると、自動的に撤回または無効と見なされます。