

# 片頭痛と群発頭痛に関するリアルワールドエビデンス研究のための 国際頭痛学会作成ガイドライン

*Pozo-Rosich P, et al. Guidelines of the International Headache Society for Real-World Evidence studies in migraine and cluster headache. Cephalalgia 2025;45:1–21.*

日本頭痛学会訳

担当者                   監訳: 柴田 譲、今井 昇、永田栄一郎  
                          翻訳: 中野俊也、松森保彦、滝沢 翼

作成日: 2025年7月1日

## 1. 研究対象者の選択

A. 人口統計属性

i. 年齢

推奨事項:

参加対象となる年齢範囲を明確に規定すること。小児、思春期、成人（18歳以上）それぞれに適切な年齢区分を設定すること。

ii. 性別

推奨事項:

研究結果の一般性を高めるため、可能な限り、疾患の疫学的実態を反映した形で、女性と男性の両方を含めること。ただし、特定の集団に限定された研究（例：女性のみ対象）もあり得る。その場合、一般性が限定されることを明記すること。さらに、もしたとえサンプル数が小さい場合であっても、片頭痛が女性に好発することや群発頭痛ではその逆であることを考慮すると、特定の研究を1つの性別に焦点をあてて行うことには意味があるといえる。

iii. 人種・民族

推奨事項:

(a) マイノリティ集団（少数派民族）に属する参加者の組み込みを推奨する。

(b) 可能であれば、人種・民族情報を記録・報告することを推奨する。

iv. 体格測定

推奨事項:

(a) 可能であれば、Body Mass Index(BMI) 及び BMI カテゴリーの分布を記録・報告すること。特に小児・思春期対象の研究では、重要性が高い。

B. 片頭痛及び群発頭痛の定義

推奨事項:

- (a) 評価対象となる頭痛性疾患の診断には、国際頭痛分類（ICHD）最新版の診断基準を使用すること。
- (b) 片頭痛の場合、研究参加時に反復性片頭痛（前兆あり/なし）、慢性片頭痛、薬剤の使用過多による頭痛のいずれであったかを必ず明記すること。
- (c) 群発頭痛の場合も、反復性か慢性かを明記すること。
- (d) 対象患者は、(a)に示す ICHD 基準を満たしている必要がある。
- (e) ICHD 基準を完全には満たさない場合は、診断を「疑い（Probable）」の診断を用いることを考慮する。

C. 併存頭痛性疾患

推奨事項:

以下の情報を収集・報告すること:

- (a) 既存の一次性または二次性頭痛疾患の有無
- (b) 同時併存する一次性または二次性頭痛疾患の有無
- (c) 必要に応じて、一次性及び二次性頭痛疾患の家族歴

D. 評価対象頭痛の罹病期間

推奨事項:

下記の情報を組み入れ基準に含めて記録することを検討すること:

- (a) 評価対象となる頭痛の発症時期。
- (b) 必要に応じて、評価対象となる頭痛の慢性化の発生時期。

E. 共存症

推奨事項:

- (a) 特に精神疾患や慢性疼痛症候群には注意して、関連する共存症を詳細に記録すること。リサーチクエスチョンや医学的条件の性質によっては、共存症が研究結果に悪影響や交絡を及ぼす可能性がある場合もあるため、除外基準とすることは正当化される。

- (b) データ収集前に、有向非巡回グラフ (DAG) を作成し、交絡因子となりうる共存症を特定すること。DAG は、因果関係のある経路に存在する変数の調整によって治療効果の推定が希釈されてしまう事態を回避しつつ、交絡因子の適切な調整を促進することが可能である。
- (c) 共存症があっても、特に活動性の精神疾患には特別な注意が必要ではあるが、少なくとも 3 か月間安定した治療を受けており、かつ研究期間中に治療変更が予定されていない場合には、研究に含めることができる。

#### F. 現在の治療歴

推奨事項:

- (a) 頭痛疾患の治療だけでなく、あらゆる医療目的で使用されている全ての治療（市販薬、処方薬、医療機器等）について情報を収集すること。これは、OTC 薬、処方薬、デバイスやそのような類のものを含む。
- (b) 併用治療の使用状況についても、種類と頻度を必ず記録・報告すること。  
(後述する「2. 研究プロトコル」の「急性期治療及び予防療法の併用使用」に関する推奨も参照)
- (c) データ解析に先立ち、DAG を作成し、交絡因子となり得る治療を特定すること。調整が必要な場合は、統計解析あるいは当初のデータ解析計画の項目で言及されるべきである。

#### G. 過去の治療反応歴

推奨事項:

- (a) 対象疾患に対する過去の予防療法すべてについて、治療の種類、用量、期間、反応の程度、治療中止理由を収集すること。
- (b) 予防療法の失敗 (treatment failure) の定義については、表 1 に示す基準を用いること。治療失敗の有無は必ず報告すること。
- (c) 研究目的によっては、難治性患者 (refractory patients) を対象に含める場合、国際的な定義（例：欧州頭痛連盟の定義）を採用して定義づけること。
- (d) 研究目的によっては、急性期治療に関する過去の治療歴も同様に収集すること。
- (e) 急性期治療の失敗の定義についても、表 1 に示す基準を用いること。

## 2. 研究プロトコル

### A. 研究デザイン

#### 推奨事項:

- (a) RWE（リアルワールドエビデンス）研究は、すでにある文献を考慮しつつ、新規性を持つたせ、重複を避けるよう計画すること。
- (b) 研究課題に対して可能な限り最も適切かつ高いエビデンスレベルを持つ研究デザインを選択すること。
- (c) 可能であれば多施設共同研究を検討することで、より広範かつインパクトのある研究につながる。
- (d) 研究デザインや研究課題が方法論的厳密性を要する場合、臨床疫学者や方法論の専門家の関与が望ましい。
- (e) 方法論を報告する際には、常に研究デザインと研究実施場所（例：外来、入院など）、及び研究実施期間を明示すること。

### B. RWD（リアルワールドデータ）の応用

#### i. 比較研究

#### 推奨事項:

- (a) 比較研究には、暴露とアウトカムの時間的順序を明確にできる縦断デザインが推奨される。
- (b) 外部対照群（通常の治療を受けた患者群）との比較を検討する。外部対照群とは、介入を受けていない、調査対象の患者群と比較可能な患者のコホートである。通常、これらの患者は標準的な診療（usual care）を受けている。国際的及び国内の学会は、適切な外部対照群の選定のためのデータ収集を支持することができる。
- (c) 前向きの比較効果研究（CER：Comparative Effectiveness Research）は、通常の診療方針や医療戦略が異なる複数の医療機関や施設を比較する形で実施するのが望ましい。  
このような研究は、しばしば「自然実験（natural experiment）」と呼ばれる。
- (d) 複数の治療法を比較する際には注意が必要である。なぜなら、適応による交絡が存在するため、治療効果に関する因果推論が困難になるからである。
- (e) 急性期治療薬は多くの場合半減期が短く、疾患経過に有意な影響を与えないことを考慮すると、ある状況においては観察的リアルワールド研究でこれらの治療法を比較可能となる。因果推論が可能となるのは稀なケースかもしれないが、方法論の厳密性を確保するために、臨床疫学者や方法論の専門家を研究に関与させることが望ましい。

#### ii. 有害事象と安全性の研究

推奨事項:

- (a) 有害事象の頻度が高いと予想される場合は、コホート研究またはケースコントロール研究が適している。
- (b) 発生頻度が低い場合は、ケースコントロール研究が適している。
- (c) 仮説生成には関連性研究や探索的分析を活用する。

iii. インパクトのある興味深い RWE 研究の課題

推奨事項の記載はなし

表 2 を参照

C. データ収集

表 3 を参照

推奨事項 :

- (a) RWE 研究を計画する際は、達成可能な中で最も高い品質のデータ収集方法を導入すること。
- (b) 方法論を報告する際は、使用したデータ収集の品質レベルを明記すること。

D. 登録

表 4 を参照

推奨事項 :

- (a) 参加者は、あらかじめ定められたすべての組み入れ基準を満たし、いずれの除外基準にも該当しないことが必須である。これらの情報は、ベースラインの特性をすべての対象者で確認できるよう、データ収集時に記録することが望ましい。後ろ向き研究では、特定の研究課題に対してあらかじめ定めた組み入れ・除外基準をデータ抽出前に設定することが推奨される。これは結果の信頼性と再現性を高める。
- (b) 結果を提示する際は、スクリーニング対象・組み入れ・除外・登録・脱落者の数を含むフローチャートを作成することが望ましい。

E. スクリーニングフェーズ及びベースラインフェーズの期間

推奨事項 :

- (a) ベースラインデータは RWE を生成するために収集が必須である。
- (b) 頭痛に対する予防療法の有効性を検討する前向きコホート型のリアルワールドエビデンス (RWE) 研究では、評価対象となる治療の開始前に、ベースラインデータ収集フェーズを設けるべきである（その期間は研究対象の頭痛疾患の種類によって異なる可能性がある）。このフェーズは、対象者が研究に適格かどうかを判断し、頭痛のベースライン特性及び頭痛治療薬の使用状況を評価するために用いられるべきである。

- (c) スクリーニングフェーズ及びベースラインフェーズの頭痛関連データは、電子日誌（e-diary）から得るのが理想であり、予め定められたベースライン期間の 80%以上の記録率を遵守すること。電子日誌が利用できない場合は紙の日誌も許容される。
- (d) 急性期治療を評価する研究でも、ベースライン診断の確認のためにベースラインフェーズを設けることが考慮される。

#### F. 治療フェーズの期間

推奨事項：

- (a) 治療フェーズの期間は研究目的に応じて適切に設定されなければならず、事前に解析計画で決定されるべきであり、データの取得状況に依存すべきでない。
- (b) 治療効果が発現するまでの時間を考慮し、構造化されたプロトコルのもと、予防療法の場合、効果持続性や効果の遅発的出現、長期的な治療継続率、忍容性、及び安全性の観点からも比較的長期の観察期間が推奨される（表 5）。
- (c) 急性期治療の研究では、交絡因子の影響を受けやすい点を考慮し、同一被験者で複数回の発作データ収集を検討すること（表 5）。
- (d) 後ろ向き研究では、追跡期間の中央値または平均（変数分布に応じて）を報告すること。

#### G. 研究訪問

推奨事項：

- (a) 前向き研究では、訪問頻度は研究目的とデータ収集プロトコルに応じて適切に設定し、実臨床に即した間隔を意識すること。後ろ向き研究では、訪問間隔を記録すること。これにより、治療群間のケアの違いといった潜在的な交絡因子を制御し、研究結果の信頼性と再現性を確保するのに役立つ。
- (b) 研究訪問の記録は、電子カルテまたは特定の研究ファイルから抽出可能にする。
- (c) 電子的なアンケートや日誌を活用して得られた患者報告アウトカムは、研究訪問間の症状や QOL に関する情報をより正確かつ標準化して記録することができる。
- (d) 脱落や未訪問による欠測データの影響を考慮し、感度分析を行うことで、結果の頑健性を評価することが推奨される。

#### H. 治療適応と投与量

推奨事項：

- (a) 薬剤の用量と治療レジメンは、地域の規制、臨床的コンセンサス、または過去の安全性・忍容性データに基づいて設定されるべきである。
- (b) 処方基準や保険償還の条件がある場合は、それを報告すること。
- (c) 治療が対象の頭痛性疾患に対して承認されていない場合（例：コンパッショネットユ

ース、適応外使用）は、その旨を明記すること。

## I. 急性期治療、予防療法の併用

推奨事項：

- (a) 予防薬を評価する場合、急性期治療薬の併用は許可されるべきであるが、ベースラインフェーズ及び全研究期間中を通じて薬剤と用量が一定であることが望ましい。予防薬の効果が急性期治療薬の変更によって影響を受けないようにするために、またその逆も然りである。
- (b) 急性期治療薬、予防薬の使用状況は正確に記録されることが望ましい。
- (c) 結果に影響する可能性のある併用予防薬は、研究期間中に変更や中止を避けるべきである。変更がある場合は解析時に考慮し、議論中でも明記すること。理想的には、予防薬及びその用量は、ベースライン期間の開始前に少なくとも 2 カ月間安定しているべきである。
- (d) 急性期治療薬を評価する場合は、評価対象薬剤の使用前に他の急性期治療薬の使用を避けること。評価対象薬剤の使用後にレスキュー目的で使用した他の急性期治療薬が必要であったことについても記録すること。

### 3. 評価項目（エンドポイント）の評価

推奨事項：

すべての主要評価項目（一次エンドポイント）及び副次評価項目（二次エンドポイント）は、データ収集開始前に決定されていなければならない。これは、リアルワールドデータ（RWD）が前向きにのみ収集されなければならないことを意味するものではない。過去に収集されたデータも、医療記録からデータを抽出する前に主要及び副次評価項目を定義した計画がある場合には使用可能である。特定の状況では、過去に収集されたデータにおいて欠落データの処理が困難となる可能性があり、これにより主要または副次アウトカムの調整が必要となることがある。しかしながら、その評価項目はデータ解析計画で規定し、必ず事前に定義されるべきである。これには、各評価項目に対する比較群及び評価時点の規定が含まれる。これらの定義により、研究目的が明確になり、収集されたデータが分析に適切かつ信頼できるものとなる。

評価項目の選定は研究目的に基づいて行うことを推奨する。

評価項目は臨床的に妥当性、信頼性のある測定が可能であることを推奨する。

RWE（リアルワールドエビデンス）研究における主要及び副次評価項目は、ランダム化比較試験（RCT）ガイドラインで示されている推奨事項と整合していることを推奨する。たとえば、Patient Global Impression of Change (PGIC) などは、患者報告アウトカム指標（PROMs）または副次アウトカムとして推奨されている。

RWE研究を開始する前には、前向き及び後ろ向きデータ収集のいずれにおいても、主要評価項目及び重要な副次評価項目に関して検出力（power）及びサンプルサイズの計算を行わなければならない。

#### A. 主要評価項目及び副次評価項目

推奨事項：

主要及び副次評価項目は、頭痛の診断によって異なる。一次性頭痛に関しては、各診断に国際頭痛学会（IHS）が提供している臨床試験ガイドラインにおいて推奨されている指標がある（片頭痛、群発頭痛、小児及び思春期）。該当するガイドラインは以下のリンクから参照可能である：<https://ihs-headache.org/en/resources/guidelines/>

RWE研究における片頭痛及び群発頭痛の主要及び副次評価項目は、それぞれ表6及び表7に示す。

これらの推奨される主要及び副次評価項目は、電子カルテ（EMR）や診療報酬請求データ、薬局データなどの後ろ向きデータ収集においては、常に完全に適用できるわけではない。

## B. 患者報告アウトカム指標（PROMs）

### 推奨事項：

PROMs は、頭痛による疾病負担及び治療効果を評価する上で重要な役割を果たす。片頭痛治療薬のラベリングにおいてはいくつかの PROMs が含まれているが、その他のタイプの頭痛においては適合性や妥当性が確認されていないのが現状である。しかしながら、PROMs はベースライン時と治療期間終了時、ならびにあらかじめ定義された評価時点での比較することが推奨される。

研究者の考える優先順位に応じて、さまざまな PROMs の使用が考慮される。

## C. 医療経済学的評価項目

### 推奨事項：

- (a) 頭痛の予防治療における経済的価値を評価する研究においては、医療費などの直接費用及び医療資源の利用、ならびに生産性低下に伴う間接費用の両方を考慮することを推奨する。
- (b) 頭痛による労働生産性及び活動性の低下は、機能障害及び頭痛関連コストの重要な要素として考慮することを推奨する。
- (c) Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) ツールは、労働生産性及び活動性におけるベースラインからの平均変化を評価する手段として使用可能である。

## D. 有害事象

### 推奨事項：

- (a) 治療中における有害事象（AEs）及び重篤な有害事象（SAEs）の記録は、各施設の倫理審査委員会（IRB）、規制当局、及び医薬品臨床試験実施基準（GCP）の要件に従って行うことを推奨する。
- (b) 有害事象を記録するための許容される方法には、イベントの一覧作成、被験者からの自発報告の収集、身体診察における観察事項の記録、AE リストに含まれていない場合の自由回答形式での質問、ならびに直接の質問が含まれる。使用する手法はあらかじめ明記することを推奨する。

## 4. 統計解析

推奨事項：

RWE 研究のデータ解析は事前に計画されるべきであり、事前に定義すべき事項を考慮する必要がある。表 8 に、RWE 研究におけるデータ解析の事前計画において取り扱うべき推奨事項を示す。

## 5. 結果の公表

推奨事項：

- (a) 肯定的な結果であるか否定的な結果であるかにかかわらず、主要評価項目、副次評価項目、及び安全性データを含むすべての研究結果は、論文（マニユスクリプト）という形で公表されなければならない。
- (b) 著者資格については、医学雑誌編集者国際委員会（International Committee of Medical Journal Editors）の勧告に従うことが推奨される。
- (c) 透明性を確保するため、すべての著者は、研究に関連すると考えられるものだけでなく、すべての利益相反について申告しなければならない。
- (d) 研究者は、営利・非営利を問わず、スポンサーとの間で、研究データへのアクセスを制限する、その解析や解釈を制限する、あるいは独立して原稿を作成したり発表したりすることを妨げるような契約を結ぶことを避けることが推奨される。
- (e) 研究計画書は登録し、データベースは公開リポジトリ、もしくは少なくとも合理的な要請によって入手可能とすることが推奨される。

## 6. データガバナンス及び倫理

### A. 倫理委員会

#### 推奨事項：

- (a) 研究は、当該研究機関の倫理審査委員会または独立した倫理審査委員会の承認が必要であり、書面によるインフォームド・コンセント取得の必要性は、研究デザイン、データ源及びデータの収集方法により異なる。
- (b) 研究の実施及び又は管理には、医薬品開発業務受託機関CRO（Contract Research Organization：）の支援を検討する。
- (c) すべての資金源を開示する。

### B. インフォームド・コンセント

#### 推奨事項：

リアルワールドデータ（RWD）を収集する際は、患者に適切なインフォームド・コンセントを実施しなければならない。レジストリ及びレジストリに基づく研究への参加には、インフォームド・コンセントが必要である。しかし、収集するデータが臨床情報に限定され、匿名化されている場合は、当該研究機関の倫理審査委員会または独立した倫理委員会はインフォームド・コンセントを免除する権限を有する。インフォームド・コンセントが必要な場合は、医薬品の臨床試験の実施の基準に関するガイドライン（Good Clinical Practice Guidelines）に従うことが重要である。このガイドラインには、データの利用方法についての詳細な説明、参加者のデータプライバシーの確保、研究の手順を分かりやすく説明する方法が含まれている。データセットの二次的なデータ利用を計画している場合は、二次利用への同意が得られているか、データ利用が明示的な同意取得を省略できる基準を満たすようにする。

### C. データプライバシー及びセキュリティ

#### 推奨事項：

- (a) 収集されたすべてのデータの機密性が保持され、患者のプライバシーに関連する規制やガイドラインに従って保護されるように配慮する。すべての情報は機密情報として保存する。
- (b) 検証済みのプロセス（匿名化、仮名化、コード化など）によりデータが適切に保護されていることを確認する。
- (c) データセットは、最高の品質基準を満たした、明確で透明性のあるデータ保護手段を備えていることが推奨される。

#### D. データアクセス及び共有

##### 推奨事項：

- (a) データセットにおけるデータの所有権と、データの責任者は明記することが推奨される。
- (b) データをアクセスまたは共有する際は、明確で透明性があり、利用可能な最善の品質基準を満たしていなければならない。
- (c) データをアクセスまたは共有する際は、必要とするすべての倫理的及び法律的規制に従い、完全性とデータセキュリティが担保された契約書の締結が必須である。
- (d) 受領またはアクセスした情報は、事前に指定した目的及び目標のためにのみ使用しなければならない。
- (e) 適切なデータアクセス及び共有をする際は、データ管理計画を策定することが推奨される。
- (f) 特に、施設横断的な連携及びデータの共有が必要な多施設共同研究を計画する場合は、研究を実施する施設の法務部に支援を求めることが望ましい。

## 7. ガイドライン作成に用いた方法論

表9に、最も質の高いRWEを施行するための主な推奨事項をまとめた。

表1. 急性期治療および予防療法の失敗の基準

	下記のいずれか	片頭痛における定義	群発頭痛における定義
予防療法	<u>適切な施行期間後に、頭痛の頻度・持続時間・重症度に意味のある改善がみられない</u>	<b>意味のある改善がない:</b> 参加者の主観的な経験に基づき、頭痛の頻度・持続時間・重症度の改善が十分でないと判断され、その治療を継続する意義がないとされることを意味する*。	<b>意味のある改善がない:</b> 参加者の主観的な経験に基づき、頭痛の頻度・持続時間・重症度の改善が十分でないと判断され、その治療を継続する意義がないとされることを意味する*。
	<u>患者にとって忍容できない有害事象が発生した場合</u>	<b>適切な試行期間:</b> ・経口薬:1~3か月 ・ボツリヌス毒素A(慢性片頭痛):2~3サイクル ・皮下注射・静脈内投与の薬剤またはニューロモデュレーション:3~6か月	<b>適切な試行期間の定義:</b> ・経口薬:1~3か月 ・皮下注射・静脈内投与の薬剤またはニューロモデュレーション:3~6か月
	<u>該当地域の処方ガイドラインにより使用が禁忌である場合</u>	<b>意味のある効果なし:</b> 治療から2時間以内にwell-being†が改善されず、さらにその後24時間にわたって効果が持続しないこと	<b>意味のある効果なし:</b> 治療後15分以内に痛みの軽減・消失がみられない、または3時間以内にいかなるレベルの痛みも再発すること
急性期治療	<u>薬剤の適切な使用にもかかわらず、意味のある効果が得られない</u>	<b>適切な使用:</b> 少なくとも3回の発作に対して治療を実施すること	<b>適切な使用:</b> 少なくとも3回の発作に対して治療を実施すること
	<u>患者にとって忍容できない有害事象が発生した場合</u>		
	<u>該当地域の処方ガイドラインにより使用が禁忌である場合</u>		

\*PGICスケール(患者による全般的な変化印象)は、「治療による全体的な変化の印象」を評価するために使用可能。

†「患者のwell-being」とは、以下のすべての条件を満たすこと:

- a) 頭痛の改善
- b) 非疼痛症状の軽減
- c) 有害事象がないこと

---

表2. 片頭痛および群発頭痛におけるRWE研究に有用な研究課題の一例

---

- ・経口予防療法の有効性の評価
  - ・新規急性期治療の有効性評価
  - ・予兆期における新規急性期治療の有効性
  - ・片頭痛特異的 vs. 非特異的予防療法の有効性の比較
  - ・急性期治療の有効性の比較
  - ・治療の費用対効果分析
  - ・患者の治療選好
  - ・片頭痛特異的 vs. 非特異的予防療法の長期的な容忍性と安全性
  - ・小児、青年、高齢者(65歳以上)、特定の人種・民族集団など片頭痛や群発頭痛の研究が不足している集団における検討
-

表3. 片頭痛、群発頭痛のRWE研究において収集するデータの種類

項目	定義
月間頭痛日数(MHDs)	月間の頭痛がある日数
月間片頭痛日数(MMDs)*	月間の片頭痛がある日数
1日あたりの発作数	1日における三叉神経・自律神経症状を伴う発作の回数
1週間あたりの発作数	1週間における三叉神経・自律神経症状を伴う発作の回数
痛みの強さ	4段階評価(0=頭痛なし、1=軽度、2=中等度、3=重度、4=極めて重度)、または11段階スケールや視覚的アナログスケール
痛みの性質/特徴	拍動性、鈍痛(非拍動性)、刺すような痛み
随伴症状	恶心、嘔吐、光過敏、音過敏、臭過敏、アロディニア、めまい・ふらつき、日常活動による悪化、頭頸部自律神経症状、落ち着きのなさ
急性期治療薬の月間服用回数	NSAIDs、トリプタン、ジタン、ゲパント、併用療法、その他の薬剤(アセトアミノフェン、オピオイド等)
急性期治療薬の月間服用日数	急性期治療薬を服用した日数
有害事象	有害事象の種類と特徴、有害事象の重症度、治療との時間的関係、持続期間、急性期治療薬の使用必要性、結果としての影響、治療との因果関係、有害事象による治療中止の有無
併用治療	併用治療の変更状況

\* 注釈: 現実の臨床環境では、「頭痛日」と「片頭痛日」の区別が困難な場合がある。そのため、両者の区別が不可能な場合は「頭痛日」を使用することが推奨される。片頭痛日は、ICHDの診断基準(前兆のない片頭痛、前兆のある片頭痛、片頭痛の疑い、または片頭痛特異的急性期治療薬の使用があった日)を満たす日と定義される。電子頭痛日記を用いることで、両者の区別に必要な変数の収集が可能になる。

表4. 組み入れ基準および除外基準に関連する対象者の特性の概要

人口統計属性	頭痛および病歴	薬剤使用状況
年齢	対象となる頭痛性疾患	併用されている予防薬
性別	罹病期間	予防療法の失敗歴
人種	慢性疾患状態の持続期間(慢性片頭痛、慢性群発頭痛の場合)	使用されている急性期治療薬の種類
身長	1ヵ月あるいは他の定められた期間あたりの頭痛頻度	1ヵ月あたりの急性期治療薬使用頻度
体重	頭痛の特徴	1ヵ月あたりの使用した急性期治療薬の種類数(化合物数)
BMI	併存する一次性または二次性頭痛	
	共存症	

表5. 片頭痛および群発頭痛研究における治療フェーズの最短期間

	片頭痛(発作性、慢性)	群発頭痛
予防療法	<ul style="list-style-type: none"><li>・短期効果:少なくとも12週間(可能ならば24週間が推奨される)</li><li>・長期効果:少なくとも12ヶ月</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・発作性:少なくとも3週間</li><li>・慢性:少なくとも24週間</li></ul>
急性期治療	標準化された期間での少なくとも3回の発作	標準化された期間での少なくとも3回の発作

表6. 片頭痛リアルワールドエビデンス (RWE) 研究で推奨される主要評価項目（一次エンドポイント）および副次評価項目（二次エンドポイント）

評価項目	定義
片頭痛急性期治療	2時間後の痛みの消失* レスキュー薬を使用せずに、治療後2時間の時点で完全に痛みが消失した被験者。非経口薬の試験では評価項目として2時間よりも前の時点での痛みの消失を考慮すべきことを推奨する。
	最も煩わしい症状 (MBS) の消失* 治療後2時間の時点で、最も煩わしい片頭痛関連症状がないこと。MBSはベースライン時に選択し、発作時に二値尺度（存在するかしないか）で測定すべきことを推奨する。
	2時間後の痛みの緩和 ベースライン時の中等度または重度の頭痛の痛みが、治療後2時間または規定された時点で軽減または消失した。
	再発 治療後2時間の時点で痛みが消失していたが、24時間または48時間以内に頭痛をきたした被験者。
	持続的な痛みの消失／緩和 投与後2時間以内に痛みが消失／緩和し、24時間または48時間以内に再発またはレスキュー薬の使用がなかった被験者。
	片頭痛からの完全解放 規定された時点において、痛み、恶心、嘔吐、光過敏、音過敏（その他の片頭痛関連症状も含む）が全くない被験者。
	痛みの消失／緩和までの時間 治療薬服用から治療反応（痛みの消失または緩和）までの時間
	随伴症状 投与後の規定された時点における片頭痛関連症状（恶心、嘔吐、光過敏、音過敏以外の症状も含む）の有無の変化。
	レスキュー薬の使用 評価対象の治療薬投与2時間後（またはそれ以前）にレスキュー薬を服用した被験者。
	治療薬服用までの時間 頭痛発症から治療薬使用までの時間
片頭痛予防療法	1ヵ月あたりの片頭痛日数の変化* 片頭痛、非片頭痛を問わず、頭痛のある日数の変化
	1ヵ月あたりの片頭痛日数の変化* 28日間に最新のICHDの「前兆のない片頭痛」または「前兆のある片頭痛」または「片頭痛の疑い」の診断基準 <sup>†</sup> を満たす頭痛のある日数、あるいは片頭痛特異的急性期治療薬による治療が奏効した頭痛のある日数の変化。
	1ヵ月あたりの中等度／重度頭痛日数の変化* 28日間に中等度または重度の痛みのある日数、または急性期頭痛治療薬が奏効した頭痛のある日数の変化。片頭痛日数に比べ、この評価項目は頭痛ダイアリーを用いることで比較的簡単に記録できる。
	反応率* 頭痛日数または片頭痛日数または中等度/重度日数の減少において、50%またはその他の減少率（例えば、30%、75%、100%）を達成した被験者の割合。
	28日間における中等度／重度頭痛の累積時間 28日間で中等度/重度の痛みのある時間数。被験者が就寝し、頭痛のある状態で目覚めた場合、睡眠時間は頭痛時間としてカウントする。頭痛のある状態で眠り、無痛で目覚めた場合、睡眠時間の半分を頭痛時間としてカウントする。
	片頭痛発作回数の変化 頭痛のエピソードまたは片頭痛特異的治療薬の服用によって規定される。片頭痛発作が中断し、48時間以内に再発した場合は、1回の発作とみなす。
	発作性片頭痛への移行 ベースライン時に慢性片頭痛であった被験者のうち、規定された時点での4週間に片頭痛または頭痛の日数が14日未満である被験者の割合。
	最も煩わしい症状 (MBS) への効果 最も煩わしい片頭痛関連症状のある日の有無の変化。MBSはベースライン時に選択し、二値尺度（存在するかしないか）で毎日測定することを推奨する。
	頭痛および随伴症状のない日数 頭痛または片頭痛に直接起因する関連症状（予兆、前兆、頭痛、後発症状を含む）のない日数の変化。
	効果の発現時間 治療開始から事前に規定された意味のある効果のエンドポイントを達成するまでの時間。
	急性期治療薬の使用 特異的急性期治療薬の使用日数の変化。
	薬剤の使用過多から非使用過多への移行 ベースライン時に薬剤の使用過多（薬物乱用）が認められた患者のうち、最近12週間に急性期治療薬の乱用を中止した患者の割合。
全般	頭痛の強度 被験者は、発作の最大強度または発作中のあらかじめ指定された時点における頭痛の強さを、4段階の数値評価尺度（または11段階の視覚的アナログ尺度）を用いて記録することを推奨する。
	全般的評価* 治療による変化に対する被験者の全体的な印象 (PGIC、オンライン補足表6参照)。
	全体的影響 4段階評価尺度 (FIS、他の尺度についてはオンライン補足表6も参照のこと) を用いた、あらかじめ規定した時点における治療前後の機能障害評価。
	治療選好 治療選択肢の中での被験者の治療選好、または通常の被験者の治療に対する選好
	有害事象* 有害事象の報告は、事象の重症度（軽度、中等度、重度）、事象の重篤度（重篤、非重篤）、治療に関連する可能性、発症時刻、消失時刻の記録などを含む自由回答形式の質問への回答によって評価することを推奨する（「有害事象」の項を参照）。

\*推奨される主要評価項目または最も関連性の高い評価項目。

主要評価項目として選ばれなかった項目は副次評価項目として考慮することを推奨する。

†ICHD-3（国際頭痛分類 第3版）において、「前兆のない片頭痛（1.1）」の診断基準CおよびD、「前兆のある片頭痛（1.2）」の診断基準BおよびC、「片頭痛の疑い（1.5）」の診断基準が該当する。

表7. 群発頭痛RWE研究で推奨される主要評価項目および副次評価項目

評価項目	定義
15分後の痛みの消失の持続*	発作を経験した被験者で、治療後15分経過した時点でレスキュー薬を使用することなく痛みが消失し、治療対象となった発作において3時間以内にいかなるレベルの痛みも再発せず、レスキュー薬（酸素を含む）の使用もなかった者
15分後の痛みの消失	発作を経験した被験者で、治療後15分で痛みが消失した者
15分後の痛みの緩和の持続	発作を経験した被験者で、治療施行から15分後（又は治療後の他の所定の時点）に頭痛の強度が5段階の重症度評価尺度†で2段階低下したと報告し、最初の治療対象となった発作において3時間以内にいかなるレベルの痛みも再発せず、レスキュー薬の使用もなかった者
群発頭痛急性期治療	
15分後の痛みの緩和	発作を経験した被験者で、治療施行から15分後（又は治療後の他の所定の時点）に頭痛の強度が5段階の重症度評価尺度†で2段階低下したと報告した者
痛みの完全/緩和までの時間	治療を受けてから治療効果（痛みが消失するか、有意な緩和）が得られるまでの時間間隔
発作反応者率	治療した発作の50%又はその他の割合（例えば、30%、75%、100%）で治療効果（15分後の痛みの完全消失/緩和）が得られた被験者の割合
レスキュー療法	治療された発作の回数と、酸素を含むレスキュー薬を使用した発作の回数の割合
発作回数の変化*	あらかじめ指定した期間における、週/月あたりの発作回数‡のベースラインからの変化
反応者率	事前に指定された期間における、週/月あたりの発作回数‡がベースラインから少なくとも50%又はその他の割合（例えば、30%、75%、100%）減少した参加者の割合
重症発作回数の変化	あらかじめ指定された期間における、週/月あたりの重症発作（群発頭痛の場合、痛みの評価が3、4、又は5）回数‡のベースラインからの変化
群発頭痛予防療法	
発作完全消失までの時間	2か月以上発作のない状態が持続するまでの時間間隔
効果発現	週/月あたりの発作頻度‡が50%又はその他の割合（例えば、30%、75%、100%）減少するまでの時間間隔
平均発作強度	あらかじめ指定された期間における、平均発作強度のベースラインからの変化
急性期治療の利用	特定の急性期治療による、発作回数のベースラインからの変化
急性期治療の有効性	特定の急性期治療によって効果的に治療がなされた（例えば、15分後の痛みの完全消失/緩和）発作の平均回数の変化
頭痛の強度	被験者は、発作の最大強度について、又は発作中のあらかじめ指定された時点において、5段階の数値評価尺度†（あるいは11段階又はビジュアルアナログスケール）を用いて頭痛の強度を記録することを推奨する。
全般的評価*	治療による変化に関する、被験者の全般的印象（PGIC、オンライン補足表6参照）
全般	4段階評価尺度（FIS、他の尺度についてはオンライン補足表6も参照）を用いた、あらかじめ設定された時点における治療前後の機能障害評価
	治療選択肢の中における、又は通常の被験者の治療と比較した場合の、被験者の治療選好性
	有害事象の報告は、事象の重症度（軽度、中等度、重度）、事象の重篤度（重篤、非重篤）、治療と関連している可能性、発症時刻、消失時刻の記録など、自由回答式の質問への回答によって評価することを推奨する（「有害事象」の項を参照）

\* 推奨される主要評価項目／最も関連性の高い評価項目

† 群発頭痛の場合、評価尺度は4段階より5段階のほうが望ましい（0 = 頭痛なし、1 = 軽度の頭痛、2 = 中等度の頭痛、3 = 重度の頭痛、4 = 非常に重度の頭痛）

‡ 反復性群発頭痛の研究では週あたりの発作回数を、慢性群発頭痛の研究では月あたりの発作回数を用いることが望ましい

表8. リアルワールドデータ研究分析の事前計画、データ分析前に必要なステップの概要

方法

使用したデータセットの検証(頭痛診断、主要アウトカム、副次アウトカムなど)

母集団の選択:ベースライン後に基づく制限なし(選択バイアスの回避)

ベースライン(期間)を設定;適格性基準はその時点で充足されている必要があり、それ以降であってはならない(治療研究:適格患者が治療戦略を開始する時点がベースラインとなる)

該当する場合:選択バイアスを避けるため、治療戦略の定義、様々な治療戦略の新規使用患者の比較

有向巡回グラフ(DAG)において、曝露及び対象アウトカムについて、考え得るすべての交絡因子、媒介因子、因果経路の概要を作成する

主要／副次アウトカムと最小重要差の定義

様々な種類の欠測データの取り扱いに関する計画(例:多重代入法、操作変数法)

統計

一次分析と二次分析の方法に基づいて、初期データ分析計画を作成する

最小重要差に基づくサンプルサイズの計算

どの分析を行うか、多重検定補正を適用するかの目録

欠測データ目録、欠測メカニズム(完全に無作為な欠測、無作為な欠測、無作為でない欠測)を報告する

**表9. 最も質の高いRWEを実施するための主な推奨事項**

領域	推奨事項
研究課題	研究のギャップを解決する(新規研究課題)
試験デザイン	コホート、前向き研究
設定	多施設共同研究
データ収集	評価レベル1
評価項目(エンドポイント)	研究課題に基づく、先駆的、臨床的に関連性があり測定可能である
統計	事前に計画された統計分析
データガバナンスと倫理	必須の要件(倫理承認、インフォームドコンセント、データプライバシーおよびセキュリティ、データアクセスと共有などの側面が研究において標準化されている)