

厚生労働科学研究費補助金(政策科学総研究事業)

「医薬品・医療機器等の費用対効果評価における分析ガイドラインの改定に資する研究」
分担研究報告書（令和5年度）

Real-World Evidence for HTA

研究分担者 赤沢 学 明治薬科大学

研究要旨

目的：諸外国の HTA 機関が RWE を分析に使用するための要件を調査し、本邦のガイドライン作成の参考とすることを目的とした。

方法：英国、カナダの HTA 機関である NICE 及び CADTH の RWE に関するガイドラインをレビュー、日本のガイドラインに反映させる上で有用なチェックリストを和訳した。

結果：NICE と CADTH のチェックリストに含まれる項目を整理し、項目の差異があること、チェックリストの記述様式が異なることが明らかとなった。

結論：本研究は本邦の HTA における RWE 活用に向けたガイドライン改定に寄与するものと考えられる。

A. 研究目的

中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドラインでは、費用対効果を検討するにあたって評価対象技術の比較対照技術に対する追加的な有用性の有無を RCT (randomized controlled trial) のシステマティックレビューで評価することが規定されている。RCT はエビデンス創出のゴールドスタンダードとも呼ぶべき手法であるが、比較対照技術の選択によっては評価すべき RCT が実施されていない場合がある。また患者が極端に少ない希少疾患に対する医療技術や医療機器などの盲検化が難しい医療技術ではそもそも RCT の実施が困難である。さらに RCT 自体にも Five Toos (too few, too narrow, too median-aged, too simple, too brief) に代表される限界があり、結果の実臨床への外挿性に課題がある。

上記のような RCT でのエビデンス評価の限界の中での意思決定のためには、実臨床の中で得られたデータを基にした Real World Evidence (RWE) を活用してエビデンスギャップを埋めることが重要となる。実際に ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) の 2024-2025 Top 10 HEOR Trends において RWE の活用が第 1 位のトピックとして取り上げられており、その注目度が伺える。

企業より提出される RWE を本邦の費用対効果評価に活用するためには、その質および透明性を担保するために企業側が遵守すべき事項をチェックリスト形式でガイドラインに示すことが望ましい。そこで本研究では諸外国の HTA 機関が RWE を分析に使用するための要件を調査し、本邦のガイドライン作成の参考とすることを目的とした。

B. 研究方法

英国の NICE (National Institute for Health and Care Excellence)、カナダの CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)の WEB サイトを閲覧し、RWE に関するガイドラインをレビューした。また日本のガイドラインに反映させる上で有用なチェックリストを和訳した。

(倫理面への配慮)
公表資料に基づく研究であり、倫理面での問題は生じない。

C. 研究結果

1. NICE

「NICE real-world evidence framework」は 2022 年 NICE によって作成された RWE に関するガイダンスであり、その中で RWE のデータ適合性の評価を支援するツールである Data Suitability Assessment Tool (DataSAT) assessment template 及びバイアスのリスクを最小化するために用いた方法の報告フォーマットである Methods to address bias reporting template が提示されていた。

DataSAT assessment template には Research question、Data provenance、Data quality、Methods to address bias reporting template の 4 つの大項目があり、それぞれの大項目に対しチェック項目が細かく設定されていた。すべてのチェック項目に解答することで、RWE 研究の適合性に関する事項を構造化して評価が可能となる。DataSAT の日本語訳を添付資料 1 に示す。

Methods to address bias reporting template では選択バイアス、測定バイアス

交絡の対処、測定誤差と誤分類、欠損データ、因果の逆転に対する対応を記述する構造となっていた。

両方の template に対して公開情報を基にケーススタディとして記入例がいくつか紹介されていた。Methods to address bias reporting template の日本語訳を添付資料 2 に示す。

2. CADTH

「Guidance for Reporting Real-World Evidence」は 2023 年に CADTH によって作成されたガイドラインであり、その中に推奨事項をまとめた Recommendation Checklist が提示されていた。Recommendation Checklist は①Study design and research questions、②Setting and context、③Data specifications - access, cleaning methods, and linkage、④Data sources, data dictionary, and variables、⑤Participants、⑥Exposure definitions and comparators、⑦Outcomes、⑧Bias, confounding, and effect modifiers or subgroups effects、⑨ Statistical methods、⑩Study findings、⑪Interpretation and generalizability、⑫Limitations の全 12 節で構成されており、それぞれの説にいくつかのチェック項目が設定されている。それぞれのチェック項目に対し、その情報が企業が提出する分析報告書のどこに記載されるかをページ番号で記載し、該当箇所がない場合はその理由を説明するような構成となっていた。Recommendation Checklist の日本語訳を添付資料 3 に示す。

D. 考察

NICE のチェックリストでは各項目に対する回答を記述させるのに対し、CADTH のチェックリストでは各項目の該当する解答が記載されている企業の分析報告書のページ番号のみを記載させるようになっている。分析報告書を提出する企業側の立場からは労力がかからない CADTH の方式が好ましいが、報告書をレビューする公的分析側からすると RWE の適合性を判断する情報が 1 つの文書で完結する NICE の方式が好ましい可能性もある。今後具体的な事例を用いてチェックリストを作成した上での議論が必要である。

チェックリストの内容に関して NICE と CADTH のチェックリストの内容に少し差異があり、日本のガイドラインに落とし込む上で検討が必要となる。差異の例としては、CADTH にあって NICE にない項目である研究計画の事前作成、研究倫理審査についての記載、研究メンバーや患者団体の COI などがある。

既に作成されている匿名加工情報を用いたデータベース研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針の対象にならないことから、研究倫理審査は原則不要である。実際に製薬協の報告書「メディカルアフェアーズにおけるデータベース研究の実態と在り方に関する報告書」では、約半数の企業で倫理審査を受けていないことが報告されている。一方で CADTH のガイドラインでは倫理委員会の承認または倫理委員会の承認免除の報告が必要と記載されており、日本において倫理審査不要であることを確認するための審査が必要か議論の余地がある。

データベース研究において恣意的解析で

ないこと担保するために研究計画の事前作成または登録が必要である。一方で研究計画書は予備的解析を踏まえて作成されることから、「事前」のタイミングを定義し、事前に作成されたことを保証するために必要な事項を整理しなければならない。

E. 結論

NICE 及び CADTH の RWE に関するガイドラインの調査を行い、日本の費用対効果評価の分析ガイドラインに記載すべき内容を検討した。また両国の HTA 機関のチェックリストを和訳することで、企業側が RWE を創出し、公的分析側がレビューする際に留意すべき事項を整理した。本研究は本邦の HTA における RWE 活用に向けたガイドライン改定に寄与するものと考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

添付資料 1: Data Suitability Assessment Tool (DataSAT) assessment template の日本語訳 (NICE)

添付資料 2: Methods to address bias reporting template の日本語訳 (NICE)

添付資料 3: Recommendation Checklist の日本語訳 (CADTH)

添付資料1

NICE real-world evidence framework

Published: 23 June 2022

<https://www.nice.org.uk/corporate/ecd9/chapter/overview>

Data Suitability Assessment Tool (DataSAT) assessment template

使用するデータの適格性評価

Research question

Add the research question here.

リサーチクエスション

リサーチクエスションについて記載

Data provenance

Please see recommendations for reporting data provenance.

データの出典について

データ出典の報告に関する推奨を参照

Item	項目	Response	対応
Data sources	データソース	For each contributing data source provide the name, version and date of data cut. Provide links to their websites, if available.	使用したデータソースすべてについて、その名称、バージョン、データカット日を記載する。各データソースのウェブサイトへのリンクがあれば提供する。
Data linkage and data pooling	データリンケージとデータプーリング	Report which datasets were linked, how these were linked, and performance characteristics of the linkage. Note whether linkage was done by a third party (such as NHS Digital). Clearly describe which data sources were pooled.	データセットでリンクされたものがあれば、そのリンク方法、リンケージの質的特性を報告する。リンケージが第三者（NHSデジタルなど）によって行われたかどうかも明記する。どのデータソースがプールされたかも明確にする。
Type of data source	データソースの種類	Describe the types of data source (for example, electronic health record, registry, audit, survey).	データソースの種類を記述する（例：電子カルテ、登録、監査、調査など）
Purpose of data collection	データ収集の目的	Describe the main purpose of data collection (for example, clinical care, reimbursement, device safety, research study)	データ収集の主な目的を記述する（例：臨床ケア、保険償還、機器の安全性、調査研究など）
Data collection	データ収集方法	Describe the main types of data collected (for example, clinical diagnoses, prescriptions, procedures, patient experience data), how data was recorded (for example, clinical coding systems, free text, remote monitoring, survey response), and who collects the data (for example, healthcare professional, self-reported, digital health technology). If the nature of data collection has changed during the data period (for instance, change in coding system or practices, data capture systems) describe the changes clearly. Any differences between data providers in how and what data were collected and its quality should be described. If additional data collection was done for a research study please describe, including how the validity and consistency of data collection was assured (for example, training).	収集されたデータの主な種類（例：臨床診断、処方、処置、患者経験データなど）、データの記録方法（例：臨床コーディングシステム、フリーテキスト、遠隔モニタリング、調査回答など）、データの記録者（例：医療の専門家、自己報告、デジタルヘルス技術など）を記述する。データ収集の性質がデータ期間中に変更された場合（例：コーディングシステム、診療実態、データ収集システムの変更）、その変更点を明確に記述する。データ提供者間で、データの収集方法、収集内容及びその質に違いがある場合は、それを記述する。調査研究のために追加的なデータ収集が行われた場合は、データ収集の妥当性と一貫性がどのように保証されたかを含めて記述すること（例：研修など）。

Care setting	ケアの実態	State the setting of care for each dataset used (for example, primary care, secondary care, specialist health centres, social services, home use [for wearable devices, or self-reported data on apps or websites]).	使用した各データセットのケアの設定（例：プライマリーケア、セカンダリーケア、専門医療センター、ソーシャルサービス、自宅使用（ウェアラブルデバイスや、アプリやウェブサイトでの自己申告する場合））を記述する。
Geographical setting	地域状況	State the geographical coverage of the data sources.	データソースの地理的範囲を記載する。
Population coverage	カバーされる集団	State how much of the target population is represented by the dataset (for example, population representativeness or patient accrual).	データセットに含まれる集団がどの程度対象集団を代表しているか（例：集団の代表性や患者数）。
Time period of data	データの期間	State the time period covered by the data.	データの対象期間を記載する。☑
Data preparation	データの作成方法	Provide details of whether raw data were accessed for analysis, or whether the data owner had undertaken any data preparation steps such as cleansing or transformation. Mention whether centralised transformation to a common data model was undertaken. Include links to any relevant information including common data model type and version number and details of mapping. Full details of data preparation specific to addressing the research question is covered in the section on reporting on data curation.	生データを使って解析したのか、データ所有者がある程度データを加工したのか（例：クリーニングや変換など）について詳細に記述する。共通データモデルへの一元的な変換が行われたかどうか。共通データモデルのタイプ、バージョン番号、マッピングの詳細など、関連情報へのリンクを含む。研究課題への対応に特化したデータ準備の詳細については、「データ管理に関する報告」の項を参照。☑
Data governance	データの管理状況	Provide the details of the data controller and funding for each source. Describe the information governance processes for data access and use.	各データソースのデータ管理者と資金提供者の詳細を記載する。データ入手と利用のための情報管理過程を記述する。
Data specification	データの特徴	Note whether a data specification document is available. This may include a data model, data dictionary, or both.	データ仕様書があるかどうか。これにはデータモデル、データディクショナリ、またはその両方が含まれる。
Data management plan and quality assurance methods	データ管理体制と質保障の方法	Note whether a data management plan, documentation of source quality assurance methods is available with links to relevant documents.	データ管理計画、データソースの品質保証方法の文書があるかどうかを、関連文書へのリンクとともに記載する。☑
Other documents	その他の情報	Note whether any other documentation is available. Provide hyperlinks or citations to key publications, if available. If the dataset is available from the HDRUK innovation gateway, provide the hyperlink to its profile on the HDRUK website.	その他の文書が利用可能かどうかに留意する。入手可能であれば、主要な出版物へのハイパーリンクや引用を示す。データセットがHDRUKイノベーションゲートウェイから入手可能な場合は、HDRUKウェブサイト上のプロフィールへのハイパーリンクを提供する。"

Data quality

Details of data quality should be provided for key study variables including population eligibility criteria, outcomes, interventions or exposures, and covariates.

データの質について

主要な研究変数の質について詳細に記述する（対象集団の選択、アウトカム、介入や曝露、共変量などを含む）

Study variable	Target concept	Operational definition	Quality dimension	How assessed	Assessment result
What type of variable (for example, population eligibility, outcome)	Define the target concept (for example, myocardial infarction [MI])	Define operational definition. For example, MI defined by an ICD-10 code of I21 in the primary diagnosis position	Choose: accuracy or completeness	Describe how quality was assessed. Provide reference to previous validation studies if applicable.	Provide quantitative assessment of quality if available. For example, 'positive predictive value 85% (75% to 95%)'
研究変数	対象者の定義	運用上の定義	質の次元	評価方法	評価結果
変数の種類（例えば、集団適合性、アウトカム）	対象者を定義する（例：心筋梗塞）	運用上の定義を定義する。例えば、心筋梗塞はICD-10コードのI21で定義される。	正確性または完全性	質の評価方法を記述する。該当する場合は、過去の検証研究を示す。	可能であれば、質の定量的評価を記述する。例えば、「陽性的中率85%（75%～95%）」など。

Data relevance

Please see recommendations for reporting data relevance.

データの妥当性について

データ妥当性の報告に関する推奨を参照

Item		Response	対応
Population	研究集団	Describe the extent to which the analytical sample reflects the target population. This should consider any data exclusions (for example, because of missing data on key prognostic variables).	分析サンプルが対象集団をどの程度反映しているかを記述する。データの除外を考慮する（例：主要な予後変数のデータが欠落している場合など）
Care setting	ケアの実態	Describe how well the care settings reflect routine care in the NHS.	ケアの実態が NHS における通常ケアをどの程度反映しているかを記述する。
Treatment pathway	治療方法	Describe how the treatment pathways experienced by people in the data reflects routine care pathways in the NHS (including any diagnostic tests).	データに含まれる人々が経験した治療方法が、NHSにおける通常の治療方法（診断検査を含む）をどのように反映しているかを記述する。
Availability of key study elements	主要な研究因子の入手可能性	Note how the dataset met the requirements of the research question in terms of availability of the necessary data variables including key population eligibility criteria, outcomes, intervention and covariates (including confounders and effect modifiers).	主要な集団の採用基準、アウトカム、介入、共変量（交絡因子と効果修飾因子を含む）を定義するために必要なデータが利用可能であるかなど、データセットが研究課題の要件をどのように満たしていたかについて留意する。
Study period	研究期間	State the extent to which the time period covered by the data provides relevant information to decisions. This should cover any important changes to care pathways (including tests) or background changes in outcome rates.	データによってカバーされる期間が、意思決定に必要な情報を提供出来るかを述べる。これには、ケアパス（検査を含む）の重要な変更やアウトカム発生率に影響を及ぼす背景因子を含む。☒
Timing of measurements	測定のタイミング	Describe whether the timing of measurements meet the needs of the research question.	測定時期が研究課題のニーズに合っているかどうかを記述する。
Follow up	追跡調査	Note how the follow-up period available in the dataset is sufficient for assessing the outcomes.	データセットで利用可能な追跡期間が、アウトカムを評価するのに十分であることを留意する。
Sample size	サンプルサイズ	Provide the sample size of the target population in the dataset and demonstrate that it is adequate to generate robust results.	データセットに含まれる対象集団のサンプルサイズを示し、確実な結果を得るのに十分であることを示す。

Methods to address bias reporting template

Form for reporting on methods used to minimise risk of bias

バイアスを取り除く方法に関する報告形式

バイアスを最小化するための方法に関する報告形式を参照

Type of bias	バイアスの種類	How bias was addressed or assessed	どのようにバイアスに対処するか、評価するか
Selection bias at study entry	研究参加の選択バイアス	<p>Selection bias at study entry can arise for several reasons including selection of patients based on eligibility criteria related to the exposure and outcome, or from deviations between the date the patient meets eligibility criteria, the date treatment is assigned, and the start of follow-up. Common types of time-related bias are prevalent-user bias, lead time bias, immortal time bias and depletion of susceptibles. Discuss the potential for selection bias at study entry and how this was addressed or investigated through study design, statistical analysis or sensitivity analysis.</p>	<p>試験参加時の選択バイアスは、曝露とアウトカムに関係する適格基準による患者選択、患者が適格基準を満たした日、治療が割り当てられた日、追跡調査の開始日などとのずれなど、いくつかの理由で生じる可能性がある。時間に関連したバイアスの一般的なタイプは、有病者バイアス、リードタイムバイアス、不死時間バイアス、感受性のテアなどである。試験参加時の選択バイアスの可能性と、試験デザイン、統計解析、感度分析を通じてどのように対処または調査したかについて論じる。</p>
Selection bias at study exit	研究終了の選択バイアス	<p>A common cause of selection bias because of how individuals exit a study is informative censoring. This may be because of loss to follow-up or the occurrence of censoring events. Discuss the possibility of informative censoring and how this was addressed in the analysis.</p>	<p>参加者がどのように研究を終了するかによる選択バイアスの一般的な原因は、情報のある打ち切り（informative censoring）である。これは追跡不能または打ち切り事象の発生が原因となりうる。情報のある打ち切りの可能性と、解析でどのように対処したかを説明する。</p>

Addressing confounding	交絡への対処	<p>Describe the risk of confounding from unmeasured (or unknown) confounders, poorly measured confounders, or time-varying confounding. This should be informed by a systematic identification of potential confounders, clear causal assumptions including the possibility of time-varying confounding, and differences in baseline characteristics between comparison groups.</p> <p>Show how you dealt with any identified risk of confounding through study design (such as selection of a suitable active comparator) and analysis (using an appropriate statistical model, accounting for time-varying confounding). If possible, provide empirical data on the balance of baseline characteristics after adjustment.</p> <p>If concerns remain about residual confounding, show its impact on results has been assessed using sensitivity or bias analysis.</p> <p>Confirm that no covariates were inappropriately adjusted to induce bias. For example, show that no covariates on the causal pathway between interventions and outcomes were adjusted for (overadjustment). This may result from the use of covariates measured after the index date. Avoid adjustment for colliders or instruments. This can be informed by causal diagrams.</p>	<p>未測定（または未知）の交絡因子、測定が不十分な交絡因子、または時間依存交絡因子による交絡のリスクを記述する。これは、潜在的な交絡因子の体系的な同定、時間依存交絡の可能性を含む明確な因果関係の仮定、比較群間のベースライン特性の違いによって知らされるべきである。</p> <p>研究デザイン（適切な実薬比較群の選択など）と解析（適切な統計モデルを用い、時間依存交絡を考慮する）を通して、特定された交絡リスクにどのように対処したかを示す。可能であれば、調整後のベースライン特性のバランスに関する経験的データを提供する。</p> <p>未測定（残存）交絡について懸念が残る場合は、感度分析またはバイアス分析を用いて結果への影響を評価したことを示す。</p> <p>バイアスを誘発するような不適切な調整を行った共変量がないことを確認する。例えば、介入とアウトカム間の因果経路上の共変量が調整されていないことを示す（過剰調整）。これは、インデックス日以降に測定された共変量が使用されたことに起因する可能性がある。コライダーや操作変数の調整は避ける。これは因果関係図（DAG）によって知ることができる。</p>
Detection bias	測定バイアス	<p>Describe the potential for detection bias resulting from differences in healthcare practices across comparison groups (for example, because of differential frequency or intensity of follow up, or different tests) or length of follow up.</p> <p>Describe how these have been dealt with through study design (for example, use of comparator with similar follow up) or analysis (for example, adjustment for healthcare use before index date).</p>	<p>比較群間の医療行為の違い（例：フォローアップの頻度や強度、検査の違いなど）やフォローアップ期間の違いから生じる検出バイアスの可能性を記述する。</p> <p>研究デザイン（例：同様の追跡を行う比較対象群の使用）や解析（例：インデックス日以前の医療利用の調整）を通して、これらがどのように対処されたかを記述する。</p>
Measurement error and misclassification	測定誤差と誤分類	<p>Describe the potential for bias from measurement error or misclassification (this should be informed by assessment of data suitability). Consider which variables are inaccurate, whether this is random or systematic, and how it differs across comparison groups.</p> <p>Show you addressed risks of bias through statistical analysis (for example, by incorporating external data or calibration) or assessed its impact on results using sensitivity or bias analysis.</p>	<p>測定誤差や誤分類によって発生しうるバイアスの可能性を記述する（これはデータの適格性によって検討できる）。どの変数が不正確か、それがランダムか系統的か、群間で異なるかを検討する。</p> <p>統計的手法（例：外部データやキャリブレーションを取り入れるなど）によってバイアスリスクにどう対処したか、感度分析やバイアス分析を用いて結果への影響を評価したかを示す。☒</p>

Missing data	欠損データ	<p>Describe the potential for bias from missing data (this should be informed by assessment of data suitability). Consider which variables have missing data, whether this is random or systematic, and how it differs across comparison groups.</p> <p>Show how you have addressed risks of bias using statistical methods (such as multiple imputation) and demonstrating their validity. If missingness may not be explainable by observed variables or has unknown mechanisms, sensitivity or bias analysis can be used to explore the impact of different missing 'not at random' assumptions.</p>	<p>欠損データによって発生しうるバイアスの可能性を記述する（これはデータの適格性によって検討できる）。どの変数に欠損データがあるか、それがランダムか系統的か、群間で異なるかを検討する。</p> <p>統計的手法（例：多重代入法など）を用いてバイアスリスクにどう対処したかを示し、その妥当性を説明する。もし欠測性が観測された変数からは説明できない場合やその発生理由が不明な場合は、感度分析やバイアス分析を用いて、「ランダムではない」欠測を仮定した場合の影響を調べる。</p>
Reverse causation	因果の逆転関係	<p>Describe the risk of reverse causation between the intervention and the outcome arising from causal relationships between variables, time lag between recording of data on interventions and outcomes, or care pathways.</p> <p>Describe how risk of reverse causation was addressed through study design (for example, induction periods or longitudinal follow up), analysis (for example, instrumental variables), or assessed through sensitivity analysis.</p>	<p>変数間の因果関係、介入とアウトカムのデータ記録間のタイムラグ、またはケア方法から生じる介入とアウトカム間の逆因果のリスクを記述する。</p> <p>因果の逆転リスクを、研究デザイン（例：導入期間や縦断的フォローアップ）、解析（例：操作変数）、感度分析などによって、どのように対処したかを記述する。</p>

Recommendation Checklist

	Section	セクション		Checklist item	チェックリストの項目
1	Study design and research questions	研究デザインとリサーチクエスチョン	1	Report a clearly stated aim and study question.	研究目的と研究課題の明確な報告
			2	Report the overall study design.	全体的な研究デザインの報告
			3	Provide a rationale for the choice of study design.	その研究デザインを選んだ理由の提示
			4	Provide a relevant review of the literature to evaluate pertinent information and gaps in knowledge.	有益な情報なのか知識のギャップがあるかを評価するために関連した論文のレビューを実施
			5	Describe key elements of the study design (e.g., matching).	研究デザインの主要な要素の提示（マッチングなど）。
			6	Consider the use of study diagrams to illustrate key aspects of the study design.	研究概念図を使って研究デザインの要点を説明することを検討
			7	Strongly recommend to develop and reference an a priori protocol.	研究計画を事前作成（登録）して、それを引用することを強く推奨
			8	Describe all study team members, including the role of patient partners, and any conflicts of interest.	すべての研究メンバーについて、患者代表とその役割、COIも含めた記載
			9	Describe the study governance structure, especially who was responsible for final decision-making.	研究の管理体制、特に最終的な意思決定の責任者についての記載
			10	Report any research ethics approval (or equivalent).	研究倫理審査について記載
			11	Disclose sources of funding.	研究資金についての開示

2	Setting and context	設定と背景	1	Describe important information to contextualize the data source, including:	データソースについての重要な情報について記載：以下の項目を含む：
			1-1	type of care setting	ヘルスケア（サービス）が提供される環境
			1-2	geographical location.	その対象地域
			2	Describe all relevant study period dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection.	研究期間の日付の記載、リクルート、曝露、フォローアップ、データ収集の期間を含む
			3	Clearly identify missing data components in the data collection.	データ収集において欠損する要素の特定
			4	For studies that propose the use of a data source from a country other than Canada, provide:	カナダ以外のデータを使用にする場合、追加で以下の情報も記載：
			4-1	a rationale for selecting the data source	そのデータソースを選んだ理由
			4-2	an explanation of how these factors might affect the generalizability of the study results to the population in Canada	研究結果をカナダ住民に対して一般化するために影響する要因の説明
			4-3	background information about the health care system	ヘルスケアシステムについて背景情報
			4-4	a description of prescribing and utilization practices	処方や使用実態についての慣習
			4-5	information on the use and market availability of the intervention and comparators of interest throughout the study period.	研究期間において介入と比較対照技術が臨床現場で使われるか、使用可能かについての情報

3	Data specifications — access, cleaning methods, and linkage	データ仕様：アクセス、クリーニング方法、リンケージ	1	Describe the extent to which the investigators had access to the database population used to create the study population and major aspects of data provenance.	研究者が研究集団を作成するために全体集団にアクセス可能であるか、データがどのように作成されているかの主要件についての説明
			2	Provide information on the data-cleaning methods used in the study. Share any data-cleaning code leveraged. If not provided, justify.	データクリーニングの方法を示す、また、それに使用したプログラムコードを提供できるか、出来ない場合その理由を説明
			3	Report whether data were organized by a Common Data Model structure.	共通データモデル構造（Common Data Model structure）に従いデータが整備されているかを報告
			4	Describe the usage of data and consent for data sharing. Provide consent documents, if relevant.	データの研究利用や共有についての同意、必要なら合意文書の提示
			5	Describe data collection methods.	データ収集の方法の提示
			6	Quality of the data and relevant metrics to assess the data quality should be reported.	データの質と、データの質を評価するための関係指標の報告
			7	Describe any variability between data sources and the impact of changes over time in the data.	データソース間のばらつきや、データの経年変化の影響についての説明
			8	Describe if any data linkage was conducted and the methods used for the linkage.	データリンケージが行われたかどうか、リンケージに用いられた方法の記述
			9	Report who (e.g., which organization) performed the data linkage, if applicable.	データリンケージの実施者（例：組織名）の報告（該当する場合）
			10	Describe the performance characteristics of the data linkage and the number of individuals linked at each stage of linkage.	データリンケージの特性と、リンケージの各段階でリンクされた人数の記述

4	Data sources, data dictionary, and variables	データソース、データ辞書、変数	1	Provide and describe all data sources, including the specific version and date of the last update of the database.	すべてのデータソースについての説明、データベースのバージョンと最終更新日を含む
			2	Describe the characteristics of the health setting and context of data collection.	ヘルスケアの提供環境とデータ収集に関する特性の記述
			3	Describe details of data continuity and completeness.	データの継続性と完全性についての記述
			4	Include the names, dates, and/or version numbers of when data were extracted for research use by the data vendor or organization.	データベンダーや組織が抽出したデータを使う場合、その名称、日付、バージョン番号の記載
			5	Include the search and/or extraction criteria applied if the source data are a subset of the data from the vendor or organization, and provide calendar date ranges.	データベンダーや組織がもつデータのサブセットである場合、その検索や抽出条件、期間範囲を含む
			6	Provide source(s) of data for each variable of interest.	対象となる変数に関するデータソースを示す
			7	Describe how variables of interest were measured and if they have been adjudicated or validated in the population of interest.	対象となる変数をどのように測定（定義）したか、また対象集団の中で、その定義の妥当性を確認したか示す
			8	Provide a data dictionary that includes information on data sources, validity, and definitions for all variables, as applicable.	データソースに関する情報、妥当性、変数の定義などを説明したデータ辞書の提示（該当する場合）
			9	Specify definitions and lookback windows for all variables.	すべての変数について、その定義とルックバックウィンドウの提示
			10	Report whether any variables could be time-varying (e.g., how the variable could change over time and when it was redefined in relation to time-varying exposures).	時間依存変数（変数が時間によって変化するか、時間依存変数として再定義するか）について説明
			11	Report important variables that could not be captured and their anticipated impact on study results.	重要であるが測定出来ない変数とそれが研究結果にどのような影響を与え得るかの説明
			12	Provide information on deviations from the a priori protocol in variable measurement.	事前の研究計画から変数測定がどのように変わったかの説明

5	Participants	研究対象者	1	Provide inclusion criteria used to identify the study population.	研究対象者を決めるための選択基準について揭示
			2	Justify exclusion criteria and how they may affect the overall interpretation of the research.	研究対象者を決めるための除外基準の妥当性を示し、それが研究結果の解釈にどう影響するかの説明
			3	Describe study population characteristics relative to the target population in Canada.	カナダにおける対象集団と研究対象集団の関連性についての説明
			4	Provide all codes or algorithms used to define the inclusion and exclusion criteria, where possible.	選択基準や除外基準を定義するために使ったプログラムコードもしくはアルゴリズムを可能な限り開示
			5	Specify the time period (e.g., lookback window) over which inclusion and exclusion criteria were assessed.	選択基準や除外基準を決めるための観察期間（例：ルックバックウィンドウ）の提示
			6	Recommendations for specific study designs:	特定の研究デザインに対する推奨事項：
			6-1	For cohort studies, provide details leading to the analyzed cohort, including definitions for exposure groups, cohort entry and end dates, matching criteria, and censoring/follow-up.	コホート研究の場合、分析集団を作成するための詳細を記述、曝露群の定義、追跡開始日と終了日、マッチング条件、打ち切りや追跡などを含む
			6-2	For prospective cohort studies, describe recruitment processes.	前向きのコホート研究の場合、対象者のリクルートプロセスの説明
			6-3	For case-control and case-crossover studies, provide details of case and control ascertainment, the source population for nested studies, sampling methods, and matching criteria.	ケース・コントロール研究およびケース・クロスオーバー研究の場合、ケースとコントロールの確認方法、ネステッド研究の母集団、サンプリング方法、マッチング条件など詳細の説明
			7	Report the numbers of participants at each stage of the study and reasons for nonparticipation. Consider illustrating this information using a flow diagram.	研究対象者の選定段階で参加者数や除外数の報告、フロー図の使用を推奨
			8	Provide characteristics of study participants. If not available or feasible, explain why.	研究対象者の背景・特徴の揭示、入手不可もしくは現実的でない場合は、その説明
			9	Indicate missing data for each variable of interest.	各変数の欠損データについての説明
			10	Compare treatment or exposure groups.	治療群もしくは曝露群の比較
			11	Specify the number of participants included in each analysis and the analysis strategy (e.g., per-protocol, ITT) and provide details on the number or proportion of subjects excluded from each analysis, and the reasons for exclusion.	解析手法（例：プロトコール重視PPSや割付重視ITT）による対象人数と、除外された人数もしくは割合とその理由についての説明

6	Exposure definitions and comparators	曝露定義と比較対照	1	Define the requirements for the exposure definition (e.g., single, multiple, or continuous exposure) and relevant start and stop windows for assessing exposures.	曝露を定義する条件（単回、複数回、継続処方など）とその開始と終了ウインドの提示
			2	Specify the data source(s) from which exposure information was obtained, including validity and any limitations in exposure measurement.	曝露を定義するデータソースについて説明、特に、その情報の妥当性や限界点を含む
			3	Specify the exposure-outcome risk window and discuss how it aligns with the known or anticipated relationship between the exposure and outcome timing.	曝露とアウトカムが発生する期間の特定と、既知もしくは期待される曝露とアウトカム発生のタイミングについての議論
			4	If no comparator was used, justify why not.	比較対照群を設けない場合は、その理由
			5	Define the comparator group(s) (e.g., active comparator, historical comparator).	比較対照群について説明（例：実薬や過去対照など）
			6	Provide justification for the comparator used, including potential implications on the study findings.	比較対照を選んだ根拠の提示、研究結果に与える可能性などを含む
			7	Discuss any changes in patterns of use of the exposure and comparator(s) over time and how they may affect the results. Report any methods used to adjust for these changes.	曝露と比較対照が時間とともに変化するか、その変化が結果にどう影響するかについての議論、時間変化に対応した方法を用いる場合は、その説明
			8	Specify how adaptations to the intervention and/or comparator were permitted and recorded.	介入や比較対照による治療（割付）への許可と記録についての説明

7	Outcomes	アウトカム	1	Report definitions for all study outcomes (primary, secondary, and exploratory), where possible.	可能であれば、すべてのアウトカム（一次、二次、探索的）の定義についての報告
			2	Provide a rationale for the outcomes studied and discuss relevant outcomes not included in the study. Consider the use of a core outcome set if one is available for the condition of interest under study.	検討したアウトカムの根拠を提示と、検討しなかった関連アウトカムについての議論、もし研究する対象疾患において可能であれば、コアとなるアウトカムセットを使うことを検討
			3	Provide information about the validity of all outcome definitions.	すべてのアウトカム定義の妥当性について情報を示す
			4	Describe whether the timing of the outcome can be accurately measured.	アウトカム発生時期を正確に測定できるかについて示す
			5	Specify whether the outcome studied is a surrogate measure of a clinical (patient-centred) outcome and, if so, the strength of the relationship between the surrogate outcome and major clinical outcome(s) of interest.	検討したアウトカムは臨床（患者中心）アウトカムの代理指標かどうか、その場合、代理指標と主要な臨床アウトカムとの関連の強さを示す
			6	Discuss whether outcome misclassification could occur between treatment groups.	治療群間でアウトカムの誤分類が起りうるかを議論
			7	Report whether a control outcome was used and justify the control outcome(s) selected.	（ネガティブ）コントロールアウトカムを使うかどうか、それを選択した理由について説明

8	Bias, confounding, and effect modifiers or subgroups effects	バイアス、交絡、効果修飾因子またはサブグループ効果	1	Report all procedures used to address potential sources of bias.	潜在的バイアスに対処するために用いたすべての手順の報告
			2	Specify how potential sources of bias could influence the outcomes of the analyses.	潜在的バイアスがアウトカム解析に与える影響についての記述
			3	Specify variables that were considered known or potential confounders in the analysis.	解析において既知もしくは潜在的な交絡因子とした変数についての記述
			4	Describe how confounder variables were selected and if they were informed by a causal diagram.	交絡因子をどのように選択したか、因果ダイアグラムを用いて決めたかの記述
			5	Describe and compare the distribution of measured baseline confounding variables between treatment groups.	ベースラインで測定された交絡因子の分布と群間の比較を記述
			6	Report whether any potential confounders could not be measured and specify the anticipated impact of these confounders on study results.	潜在的交絡因子で測定できないものがあつたかと、それが研究結果に与える可能性についての記載
			7	Report whether time-varying confounding was considered and, if not, justify why not.	時間依存変数を考慮したか、考慮しなかった場合、その理由を記載
			8	Specify the methods used to conduct sensitivity analyses that test key assumptions and limitations of the data and, if no sensitivity analyses were conducted, explain why not.	主要な仮定やデータの限界を評価するための感度分析の手法、もし感度分析を実施しない場合はその理由を記載
			9	Specify known or potential effect modifiers.	既知もしくは潜在的な効果修飾因子についての記述
			10	Describe any effect modification or subgroup analyses that were conducted and if they were specified a priori. Include if they were identified and conducted based on prespecified rationale such as previous studies or biological rationale. If no effect modification or subgroup analyses were used, justify why they were not needed.	効果修飾もしくはサブグループ解析が実施された場合の内容とそれが事前に計画されたかを記述、先行研究や生物学的根拠など、あらかじめ規定された根拠に基づき同定や実施されたかも含む、もし、効果修飾やサブグループ解析が行われない場合は、それが不必要な理由を説明
			11	If effect modification or subgroup analyses were used, describe the methods and present separate results for each subgroup.	効果修飾やサブグループ解析が実施された場合、その方法を示し、サブグループごとに結果を示す

9	Statistical methods	統計解析手法	1	Indicate the software used for the statistical analysis, including software package, version, and analytic tools employed (e.g., macros).	統計解析に用いたソフトウェアの記述、ソフトウェアパッケージ、バージョン、使用した解析ツール（例：マクロ）を含む
			2	Provide access to the statistical code used or, if the code cannot be shared, explain why not.	使用した解析コードへのアクセス可否、共有不可の場合はその理由の説明
			3	Report all statistical methods used and justify their selection, including, as applicable:	使用した統計解析手法についてとそれを選択した妥当性についての報告、該当する場合、以下も含む
			3-1	all variables included in regression models	回帰モデルに用いたすべての変数
			3-2	the method of variable selection for regression models	回帰モデルに含む変数の選択方法
			3-3	methods used to control for confounding	交絡を制御するための方法
			3-4	methods used to account for missing data	欠損データに対する方法
			3-5	how follow-up time and changes in exposures were handled	追跡期間に変化する曝露に対する考慮方法
			3-6	subgroup analyses and effect modification	サブグループ解析と効果修飾
			3-7	as applicable: stratification, propensity score estimation and assumptions, meta-analysis methods, validity of instrumental variables.	該当する場合：層別、傾向スコア推計や仮定、メタアナリシス手法、操作変数の妥当性
			4	Quantify the precision of all estimates using confidence intervals.	信頼区間を用いて推定値の精度を定量化
			5	Report the threshold of statistical significance used.	統計的有意性を判断する閾値の報告

10	Study findings	研究結果	1	Summarize key results (estimated effect measures, measures of precision) with reference to each study objective and/or hypothesis for primary and secondary outcomes, and delineate these results by each treatment or exposure group.	主要な結果（推定効果値や精度測定）について、それぞれの研究目的、主要と副次的アウトカムごとに、治療群もしくは曝露群に分けて記載
			2	Provide numbers of outcome events or summary measures of outcomes (or exposures in case-control studies).	アウトカムのイベント数やアウトカムの要約指標（ケースコントロール研究の場合は曝露量）について記載
			3	Report both absolute and relative effect measures for binary outcomes, including their measure of precision.	二値変数について絶対的、相対的効果、並びにその測定精度について記載
			4	Report category boundaries when continuous variables are categorized, and consider translating estimates of relative risk into absolute risk.	連続変数を分類する場合、その境界値について記載、相対リスクを絶対リスクに変換することの検討
			5	Report unadjusted and adjusted estimates, including their measure of precision and confounders used for adjustment.	未調整並びに調整済み推定値の報告、精度測定や交絡調整についてを含む
			6	Report other prespecified analyses conducted (e.g., subgroup analyses, interactions, sensitivity analyses).	その他の事前計画した解析（サブグループ解析、交互作用、感度分析など）について報告
			7	Describe any unplanned analyses performed secondarily (not defined a priori) and indicate these as exploratory.	事前に計画していない解析を二次的に実施したか、それを探索的と説明しているか記載
			8	Avoid selective reporting of results.	結果を選択して報告することの回避
11	Interpretation and generalizability	解釈と一般化可能性	1	Provide an interpretation of the primary and secondary study results, as applicable.	該当する場合、主要及び副次的な試験結果に関する解釈
			2	Interpret the findings from adjusted and unadjusted results, as applicable.	該当する場合、調整済みと未調整の結果から得られた知見についての解釈
			3	Discuss the precision of the effect measure(s).	治療効果の精度に関する議論
			4	Discuss how potential biases and sensitivity of study assumptions may impact the results and subsequent interpretation.	潜在的交絡や研究条件の感度が、結果やその解釈に与える影響についての議論
			5	Discuss the implication of findings for clinical practice, including the risk-benefit profile of the treatment, if applicable.	該当する場合、研究結果をどう臨床現場へ反映させるかの議論、治療のリスク・ベネフィットのプロファイルを含む
			6	Interpret study findings in relation to current literature.	最新の文献的知見と研究結果の関連性に関する議論
			7	Discuss the generalizability (external validity) of study results to the population in Canada.	カナダ住民に対する研究結果の一般化可能性（外部妥当性）についての議論
12	Limitations	研究限界	1	Provide a consideration of limitations of the study, including the data source, missing data, bias and confounding, imprecision or sample size limitations, and whether results are clinically meaningful.	研究の限界についての考察、データソース、データ欠損、バイアスや交絡、サンプルサイズの限界、臨床的に意義がある結果かを含む
			2	Discuss the plausibility of results and whether results could be due solely to bias, chance, or confounding.	結果の妥当性並びに結果がバイアス、偶然、交絡のみによるかの議論