

2025 年度 厚生労働行政推進調査事業費 補助金（政策科学総合研究事業）
「分析ガイドラインの改定に向けた費用対効果評価における方法論およびツール等の開
発に関する研究」

分担研究報告書
費用対効果評価における RWD 活用について
明治薬科大学 赤沢学

要旨

日本の費用対効果評価制度におけるリアルワールドエビデンス（RWE）の使用実態を調べ、日本における活用事例について ISPOR Real-World Evidence Summit 2025 で報告した。また、その際紹介された REALISE（REAL World Data In ASia for HEalth Technology Assessment in Reimbursement）ガイダンスの全文翻訳を行った、さらに NICE が報告しているガイドラインを製薬協で評価した報告書の内容を踏まえて、日本で RWE を費用対効果評価のエビデンスとして活用するための方策について提案をまとめた。

A. 研究目的

日本において Real-World Evidence (RWE)を費用対効果評価制度に導入するためのガイドラインを作成する目的で、アジア地域並びに製薬企業の動向について調査した。

B. 研究方法

1. アジア地域における HTA 機関の動向調査

2025 年 9 月 28 日から 30 日に東京で開催された ISPOR Real-World Evidence Summit 2025 においてアジア各国における HTA における RWE の活用について議論するシンポジウム(Realizing REALISE: the use of RWE Guidelines in HTA in Asia Pacific)に日本代表として参加した。国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センターのホームページで公開されている評価結果 (<https://c2h.niph.go.jp/results/>) の報告書をレビューを行い、主に NDB の活用事例についてまとめた。

また、本シンポジウムで議論された REALISE（REAL World Data In ASia for HEalth Technology Assessment in Reimbursement）ガイダンスを翻訳し、日本における現状を踏まえて、このガイダンスをどのように活用出来るかまとめた。

2 製薬企業団体の動向調査

製薬協医薬品評価委員会が 2025 年 1 月に発表した「費用対効果評価におけるリアルワールドデータ活用」に関する報告書）を参考に、NICE real-world evidence framework をどのように日本での制度に生かせるかを検討した。

C. 結果

1. ISPOR Real-World Evidence Summit 2025 の報告から

2025 年 8 月時点まで公開されている報告書をレビューした結果、39 品目中 19 品目で NDB が活用されていた。その内訳を表 1 に示す。

また、REALISE ガイダンスを翻訳し（別添資料）、日本にどのようにそれを活用出来るかを以下のようにまとめた。

現在の RWD 利用状況：日本では、RWD の利用は現在主に安全性評価に集中している。HTA 分野での応用は依然限定的であり、RWD は主に臨床実践パターン、患者分布、費用推定の理解に用いられている。しかし、臨床試験エビデンスを補完するため、あるいは HTA 評価における追加的な臨床的便益を評価するために RWD が活用される段階には至っていない。

機会：日本における RWD ソースの可用性は増加している。特に、公的データベース（例：請求データと登録情報または電子カルテの連携）の連結により、請求データでは捕捉されない臨床情報へのアクセスが可能となり、より高品質な評価が実現する。

課題：HTA における RWD 利用のための標準化されたルールや枠組みは存在しない。現在、データ利用は評価対象の特定目的や製品に依存しており、一貫性を欠いている。

今後の道筋：堅牢かつ透明性のある意思決定のために RWD をより体系的に適用するため、日本は国際的なベストプラクティスを踏まえ、独自の HTA ガイダンスを策定すべきである。REALISE ガイダンスは、日本の医療・政策環境に適応させつつ、そのような枠組みを構築するための有用な参考となる。

表 1 日本における費用対効果評価における NDB 使用事例一覧

ID	Brand name	Generic name	Indications	Use of NDB data
C2H1901	Trelegy	Fluticasone, Umeclidinium, Vilanterol	Chronic obstructive pulmonary disease	Medical costs, patient distribution
C2H1902	Kymriah	Tisagenlecleucel	B-ALL / DLBCL	Average age of patient population
C2H1905	Trintellix	Vortioxetine	Depression and depressive symptoms	Average prescribed dose
C2H1906	Coralan	Ivabradine	Chronic heart failure	Differences in dosage between clinical trials and actual clinical practice
C2H2001	Noxafil	Posaconazole	Prevention of invasive fungal infection	Long-term medical costs
C2H2002	Cabometyx	Cabozantinib	Renal cell / Hepatocellular carcinoma	Patient distribution, average prescribed dose
C2H2003	Enhertu	Trastuzumab Deruxtecan	Breast / Gastric cancer	Patient distribution
C2H2007	Rybelsus	Semaglutide	Type 2 diabetes mellitus	Medical costs for complications
C2H2101	Emgality	Galcanezumab	Migraine	Number of hospitalizations per year
C2H2104	Darzquro	Daratumumab/Vor hyaluronidase Alfa	Multiple myeloma / Systemic AL amyloidosis	Hospitalization rate and costs
C2H2112	Micra AV	Transcatheter pacing systems	Atrioventricular block	Hospitalization costs
C2H2113	Retevmo	Selpercatinib	Non-Small Cell Lung Cancer / thyroid cancer	Patient distribution
C2H2203	Bimzelx	Bimekizumab	Psoriasis	Maintenance-phase medical costs
C2H2204	Vyvgart	Efgartigimod Alfa	Generalized myasthenia gravis	Transition probability settings
C2H2207	Ondexxya	Andexanet Alfa	Bleeding	Patient distribution
C2H2209	Sotyktu	Deucravacitinib	Psoriasis	Hospitalization rate
C2H2210	Tezspire	Tezepelumab	Intractable asthma	Selection of comparator
C2H2301	Besremi	Ropeginterferon Alfa-2b	Polycythemia vera	Hospitalization rate, patient distribution
C2H2305	Leqvio	Inclisiran	Hypercholesterolemia	Medical costs, patient distribution

2. 製薬協の報告書から

製薬協の報告書「費用対効果評価におけるリアルワールドデータ活用」

(https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/DS_202501_rwd_for_HTA.html) では、主に NICE がまとめて 2022 年 6 月に公表したリアルワールドエビデンスフレームワーク

(<https://www.nice.org.uk/corporate/ecd9/chapter/introduction-to-real-world-evidence-in-nice-decision-making>) を参考に、費用対効果評価のどの時点で RWD を活用出来るか、特に現状で主に RWD が活用されてる患者割合の推定や治療法の実態調査だけでなく、他国での実態を踏まえて追加的有用性や費用の根拠となるエビデンスへの活用などをまとめている。また、エビデンスを構築する際に、RWD を活用する際には、①データソースの妥当性、②エビデンス構築のための計画・実施・報告のそれぞれの段階における留意点、③バイアスを避けるためのデータ解析上の注意点などについてもまとめている。

D. 考察

日本の費用対効果評価において RWE 活用は非常に限定的である。特に公的分析において主に活用している NDB への企業アクセスが限られている点、並びにその活用が限定的なのは、他国の現状から見てもギャップが大きいと思われる。その利用の一つとして日本では RWD を政策決定に用いる際のガイダンスが不整備であることがあげられる。RWD を政策決定に活用していく方策として、製薬企業が独自に評価してデータベース選択等に活用している NICE のフレームワークを活用して、企業分析の際に RWD を用いる場合は、参考資料として提出させることで、企業分析並びに公的分析の双方に共通の評価軸ができると思われる。

E. 結論

アジア諸国並びに製薬企業における RWD 活用状況についてまとめた。RWD を費用対効果評価のエビデンスに用いる際は、実際に製薬企業が活用している NICE のフレームワークによる評価を企業分析の際に提出を求めるのも一案だと思われた。公的分析では、それを用いて質的評価を行うことで、RWD の評価実績を積み上げることが可能となり、それらの経験を得てから、日本独自のガイドラインの整備に取りかかる方が現実的だと思われた。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

Akazawa M. Real-world data use in Japan. ISPOR Real-World Evidence Summit 2025,
2025/9, Tokyo, Japan

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

医薬品の保険償還決定のためのリアルワールドデータ (RWD) とリアルワールドエビデンス (RWE) の活用

※本資料は REAL World Data In ASia for HHealth Technology Assessment in Reimbursement (REALISE)のワーキンググループが作成したガイドライン（2021 年 5 月 14 日公開）の日本語版である。翻訳には DeepL を用いて下訳を作成し、一部用語の修正を行った。内容の詳細についてはオリジナル版を参考のこと（<https://hiper.nus.edu.sg/realise-guidance/>から入手可能）。

1 はじめに

1.1 目的：何を達成したいのか？

アジアの医療技術評価（HTA）機関のグローバルな専門家およびリーダーによる共同作業である「アジアにおける償還対象医療技術評価のためのリアルワールドデータ（REALISE）」ワーキンググループは、アジアにおける意思決定のためにリアルワールドデータ（RWD）/リアルワールドエビデンス（RWE）を一貫性のある効率的な方法で生成・活用するための枠組みを提供する、拘束力のないガイダンスの開発を目指している¹⁾。REALISE という略称は、RWD/RWE の可能性を実現（「実現させる、促進する」）すると同時に、その強みと限界を認識（「理解する」）という我々の意図を表している。本ガイドラインで取り上げる課題には以下が含まれるが、これらに限定されていない：(a) 償還決定において RWD/RWE を考慮することが適切なタイミングは？；(b) 収集すべき RWD の種類は？；(c) RWD 収集の情報源は？；(d) RWD の収集方法は？；(e) 誰が RWD を収集すべきか？；(f) RWD をどのように活用して RWE を生成するか？；(g) 意思決定において RWE をどのように活用すべきか？；(h) 潜在的なバイアスとその対処法は何か？；(i) RWD 収集と RWE 生成における倫理的考慮事項は何か？

本ガイダンス案が、HTA において収集・活用される RWD/RWE の質向上に寄与することを目指す。ただし、本ガイダンス文書の実際の実施は、能力制約、政治的支援の欠如、現地法規制など多くの理由により国によって異なることを認識している。すなわち、各医療システムには RWD 活用における固有の実務的障壁が存在するため、ユーザーが内容を現地のニーズに適応できるよう、ガイダンス文書の全推奨事項は拘束力を持たない性質とすることを提案する。

1.2. 背景

1.2.1. RWD と RWE：定義

医療技術の規制および償還に関する意思決定において、リアルワールドデータ（RWD）とリアルワールドエビデンス（RWE）を活用することへの関心は世界的に高まっている。これは、日常的な医療提供の過程で収集されるデータ（例：観察研究、電子カルテ（EMR）、保険請求や支払、製品・疾患レジストリ、患者生成デー

タ)^{2,3)}を指す RWD と、RWD の分析から導出されるエビデンス^{3,4)}を指す RWE が、医療関連の意思決定に情報を提供するという点でいくつかの潜在的な利点を示しているためである。これらの定義は、医療技術評価機関国際協議会 (INAHTA)、医療技術評価国際学会 (HTAi)、およびその他のパートナーが医療技術評価 (HTA) 業務の共通語彙を開発するために協力して作成した HTA 用語集 (htaglossary.net) から採用したものである (Box 1.1)。^{3,5)} 意思決定における RWE の利点には、以下が含まれるがこれらに限定されない：集団固有のデータが必要であり、利用可能な試験から十分な現地のエビデンスが得られない場合に、HTA に情報を提供するための関連情報の入手にかかる時間とコストを削減すること⁶⁾、ランダム化比較試験 (RCT) と比較してより高い外部妥当性を持つエビデンスを提供すること (Box 1.2 参照)、意思決定者が地域環境における技術の安全性・有効性・費用対効果をより確信できること⁷⁾、臨床試験が存在しない場合の情報の空白を埋めること (例：試験実施が非現実的・非倫理的である場合、または重大な未充足ニーズが存在する場合)⁸⁾。

Box 1.1. RWD と RWE の区別⁹⁾

リアルワールドデータ (RWD) 研究に関する提言を行うために設置された国際医薬経済・アウトカム研究学会 (ISPOR) タスクフォースの報告書では、次のように述べられている。「データは単純な事実情報の概念を想起させるのに対し、エビデンスは結論や判断を導くための情報の体系化を意味するという考え方である。エビデンスは研究計画に基づいて生成され、それに応じて解釈される。一方、データは研究計画の一要素に過ぎない。エビデンスは形作られるが、データは単なる原材料であり、それだけでは情報を持たない」と述べている。

Box 1.2. 外的妥当性の重要性

RCT では通常、疾患の重症度、併存疾患、他の薬剤の使用、プロトコル遵守状況に基づき、対象集団に対する厳格な包含・除外基準を設けた制約のある研究デザインが採用される¹⁰⁾。これは、薬剤の安全性と有効性が、人口の代表性のない小規模な集団で試験されることを意味する¹¹⁾。RCT では、中止率が低く、プロトコルに基づく通院頻度が高く、併存疾患のある患者が除外されるため、実臨床環境で観察される結果よりも良好な結果が得られる傾向がある¹⁰⁾。外的妥当性が重要なのは、薬剤の長期的な安

全性と有効性が、最終的には支払者にとっての薬剤コスト、および支払者の対象集団における費用対効果の評価において決定的な要素となるからである。ただし、外的妥当性を追求するあまり内的妥当性を犠牲にしてはならない。

1.2.2. RWD と RWE：グローバルな文脈

医療意思決定における RWE の活用は新しいものではない。規制当局は長年、欧州と米国において安全性を監視するために日常医療データを活用してきた。例えば欧州医薬品庁（EMA）は、2001 年から 2011 年にかけてデンマークと英国の登録データ及びクレームデータを分析し、メトホルミン使用後の乳酸アシドーシスリスクを腎機能別に定量化した¹²⁾。この研究結果に基づき、製品ラベルの禁忌事項が修正された。これにより、高額な市販後試験を製造業者に実施させる必要がなくなった。米国食品医薬品局（FDA）が 2008 年 5 月に開始した「センチネル・イニシアチブ」も、承認済み医薬品の安全性を監視するため、2 億 2300 万人以上の米国居住者の個人健康データを評価するファーマコビジランスプログラムの一例である¹³⁾。さらに近年では、2016 年の 21 世紀の治療に関する法律（21st Century Cures Act）により、FDA は米国における規制目的での RWE 評価の枠組みとガイダンスを策定し、新規適応症の規制承認に RWE を活用する方法を標準化し、承認後要件を支援することが義務付けられた¹⁴⁾。

償還・保険適用決定において、RWE は欧州数カ国で加速アクセスプログラムのツールとして認知度を高めている。英国国立医療技術評価機構（NICE）は RWE を用いた条件付き償還制度を有する¹⁵⁾。米国支払者（保険提供者等）は、クレームデータに基づく疫学データを頻繁に活用し、治療費請求が見込まれる患者の割合を推定する。カナダ保健省は、医薬品の有効性・安全性に関する証拠として、RWE を含むあらゆる関連データの活用を認めている¹⁶⁾。この分野の研究は依然活発で、進化を続けている。カナダ医療技術庁（CADTH）は 2018 年に、単一薬剤の評価における RWE の役割について環境調査を実施し¹⁶⁾、RWE が医薬品の販売承認および償還に与える影響に関する情報がより多く入手可能になるにつれて、世界的に新しいプロセスと基準が開発されるだろうと結論付けた。

1.2.3. RWD と RWE：アジアにおける早期償還と後期償還

アジアの HTA 機関はこれまで、明確かつ正式な方法論的ガイドラインを整備せず、RWE（あるいは「ローカルエビデンス」と呼ばれることもある）を保険適用決定の根拠として活用してきた。しかし、HTA の根拠として RWD/RWE を最適に収集・分析・活用するには、プロセスを標準化し一貫性を確保するための概念的枠組みが必要である。アジア地域では RWD/RWE の恩恵を受ける可能性が高いにもかかわらず、現在こうした枠組みが欠如している。

特にアジアでは、米国や欧州に比べて以下の二つの理由から、日常医療データ源（観察研究や疾患登録など）からの臨床効果データを規制・償還目的に活用するニーズと機会がより大きい。第一に、資金・人的能力、倫理・規制システム、研究環境の欠如、運用上の問題といった障壁により、アジアで実施される臨床試験は約 17%に留まる¹⁷⁾。第二に、主要臨床試験におけるアジア人集団の代表性が不足している可能性がある^{17, 19)}。シンガポール、台湾、韓国などの一部のアジア医療システムでは、電子医療記録（EMR）が地域の臨床有効性データ生成に活用される場合もある。これらのデータは、患者集団に見られる生物学的差異（例：白人とアジア人の遺伝的構成の違いによる体重や薬物動態・薬力学の差異）²⁰⁾や非生物学的差異（例：白人対象の臨床試験結果がアジア人に容易に一般化できない可能性）にもかかわらず、医療処置の有効性と安全性を実証する上で重要である。同時に、臨床試験におけるアジア人の過小評価を考慮すると、財政的、能力的、資源的制約から、ほとんどのアジアの医療システムが現地の文脈で RCT を再現することは通常不可能であり、それによりアジア人集団における治療法の便益とリスクを推定する上で RWD/RWE の潜在的価値が高まっている。さらに、予算や資源の制約によって、地域の臨床診療ガイドラインに差異が生じる可能性がある。英国²¹⁾などの予算規模の大きい医療制度では、臨床試験データに基づき、登録された適応症に沿って、高コストの生物学的製剤を関節リウマチの第一選択または第二選択治療として使用することが推奨されている。しかしタイでは、こうした高コスト薬剤の償還持続性への懸念から、生物学的製剤は関節リウマチの第 3 選択治療としてのみ推奨されている²²⁾。したがって、他の医療制度で実施された試験結果は、現地の臨床実践においてこれらの薬剤が異なる治療ラインで使用されている国々には容易に一般化できない可能性がある。アジアでは、HTA 意思決定のための疫学、臨床パス、医療利用、服薬遵守などを把握するため、多様な RWD/RWE を活用できる。

さらに、多くのアジアの医療制度（例：中国、インド、インドネシア、マレーシア、フィリピン、シンガポール、タイ）では、償還決定は主に市場参入後数年以内に下さ

れる。償還決定前でも医師による処方可能であり、他の非償還医薬品と同様に自己負担または民間保険で支払われる。一方、日本・台湾・韓国などでは、償還決定が規制承認と同時または直後に実施される。ここでは RWD/RWE が初期償還決定の再評価や価格調整に活用される。初期償還決定と再評価の双方において、RWD と RWE は重要な役割を果たし、慎重な収集・管理・分析が必須である。アジア全域で RWD/RWE の生成・活用手法を統一することで、政策決定者は地域事情に即したエビデンスに基づき償還判断が可能となり、製造販売会社は提出すべきエビデンスの指針を得られ、患者は新技術への迅速なアクセスを実現できる。

1.3. REALISE ワーキンググループ：私たちは誰か？

1.3.1. 範囲と立場

REALISE ワーキンググループは、治療効果に関するエビデンス生成の現在のゴールドスタンダードである RCT を補完するものとして、RWD と RWE を位置づけている。

本ガイダンス文書の取り組みは、REALISE ワーキンググループの関心領域と経験を踏まえ、医薬品評価に情報を提供するための RWD と RWE の活用を焦点を当てている。医療機器やコンパニオン診断薬など、HTA が適用可能な他の技術については、本ガイダンスの対象外とする。本文書は、REALISE ワーキンググループが着手する一連のプロジェクトの始まりであり、RWD および RWE の生成と活用を最適化する新たなアプローチが生まれるにつれて随時更新される「生きている文書」となることを意図している。

1.3.2. 組織構造

REALISE ワーキンググループは 3 つのサブグループで構成される：(a) 国際諮問パネル (IAP)、(b) HTAsiaLink ワーキンググループ、(c) コアチーム。IAP は、RWD/RWE の HTA への活用が既に確立されているオーストラリア、カナダ、英国、米国の主要 HTA 機関から選出された著名な専門家で構成される。各国の RWD/RWE 収集・分析・評価手法に関する指針を提供する。HTAsiaLink ワーキンググループにはアジア 11 カ国（ブータン、中国、インド、インドネシア、日本、マレーシア、フィリピン、シンガポール、韓国、台湾、タイ）の医療制度代表者が参加し、各地域におけ

る RWD/RWE 活用の機会と課題に関する知見を共有する。中核チームは、シンガポール国立大学（NUS）ソー・スウィー・ホック公衆衛生大学院（SSHSPH）およびタイ保健省医療介入・技術評価プログラム（HITAP）のスタッフで構成される。図 1.1 は本ワーキンググループの組織図を示す。

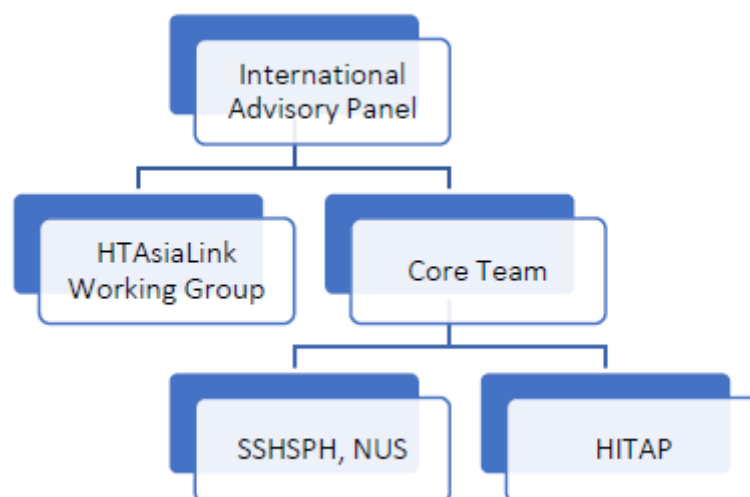


図 1.1 REALISE の組織構造

1.3.3. 助成金情報

本研究は、ユニバーサル・ヘルス・カバレッジ（UHC）と健康に関する持続可能な開発目標（SDG 3）の達成に向け活動する、保健・政策・経済の専門家によるグローバルネットワークである国際意思決定支援イニシアチブ（iDSI、www.idsihealth.org）からの無制限助成金により支援されている。iDSI は各国が保健支出から最大の費用対効果を得ることを支援している。iDSI はビル&メリンダ・ゲイツ財団、英国国際開発省、ロックフェラー財団から資金支援を受けている。資金提供者は研究設計、データ収集・分析、出版決定、原稿作成に関与していません。本資料に記載された知見、解釈、結論は必ずしも上記資金提供機関の見解を反映するものではない。

1.4. 内容開発：本ガイダンス文書の内容はどのように開発されたか？

本ガイダンス文書の作成にあたっては、文献レビューに加え、対面会議、ステークホルダー調査、各国代表者へのインタビュー、作業部会代表者との電話会議を実施した。2020 年 10 月 1 日から 31 日にかけて、草案をオンラインで公開し一般からのフィ

ードバックを募集し、その修正を本版に反映させた。

文献レビューは網羅的ではなく実用的な設計とし、RWD/RWE に関する全論文を特定するのではなく、主要論文や説明用事例の抽出に活用した。作業部会は文書の範囲と内容について審議するため 2 回の実地会合を開催：第 1 回は 2019 年 4 月（第 8 回 HTAsiaLink 会議後）、第 2 回は 2019 年 10 月にシンガポールで実施した 2 日間のシンポジウムである。REALISE メンバー向けに実施した調査では、以下の項目に焦点を当てた：(a)回答者の背景、(b)償還決定のための HTA における RWD/RWE 利用に関する現状、(c)実用的な臨床試験に関する現状、(d)RWD/RWE 生成における課題、(e)RWD/RWE 生成に関する現地ガイダンス文書の有無。また、ワーキンググループメンバーに対し、各国の医療状況や RWD の収集・活用方法に関する 1 時間のインタビューを 2019 年に 8 カ国を対象に実施した。文書に関する意見収集や特定テーマ（例：各国事例の収集、文書内特定テーマに関する協議など）のため、グループ全体での定期的な電話会議と個別会議を開催した。

1.5. 文書の構成：本ガイダンス文書はどのように構成されているか？

本報告書は 3 つのテーマに整理し、可能な限りアジアの事例を用いて説明している。テーマ 1 では、HTA の根拠として RWD と RWE の使用が適切なシナリオを説明している。テーマ 2 では、アジアの文脈における RWD と RWE の収集方法（RWD の種類、データソース、研究デザインを含む）を継続して説明している。テーマ 3 では、バイアス、交絡因子、欠測データ、服薬不遵守を考慮しつつ、RWD を RWE へ変換する方法を記述している。

2 テーマ1：RWD/RWE を活用するシナリオ

償還決定において RWD/RWE を検討するのが適切なのはいつか？

2.1. 臨床データの補完

より革新的な医薬品が、RCT と観察研究のデータを組み合わせて市場に参入している¹⁵⁾。特定の患者集団が元々小規模である場合や、医薬品がより標的化・個別化されるにつれて、研究規模が縮小するケースもある。このテーマは、データが不足している場合だけでなく、利用可能なデータの質が低く信頼性に欠ける場合にも焦点を当てる。このような状況では、RWD は RCT の補完的証拠として活用でき、意思決定を強化し得る。

2.1.1. RCT データ

意思決定に必要な情報が不足している、あるいは質的に不十分な現行の RCT や RCT の系統的レビューを補完するため、RWD および RWE の活用が検討される。一部の RCT や系統的レビューにおける課題には、対象患者数の少なさ、比較的短い追跡期間、不完全または不十分なアウトカム評価、統計的検出力不足の研究、外部妥当性の限定（特に小児科や老年医学など RCT から除外される高リスク患者群）、系統的レビューにおける不適切なデータ統合などが含まれる。基幹試験のエビデンスを補完する RWD の活用例として、骨粗鬆症性椎体圧迫骨折治療における経皮的椎体形成術および経皮的バルーンカイフォプラスティに関する NICE 技術評価ガイダンス（TA279；Box2.1）が挙げられる²³⁾。

Box2.1. RCT データが不足している場合の RWD の活用：

骨粗鬆症性椎体圧迫骨折の治療経皮的椎体形成術および経皮的バルーンカイフォプラスティは、脊椎圧迫骨折の治療に用いられる低侵襲的手技である。これらは、骨粗鬆症性椎体骨折による死亡率を低下させる介入の有効性を測定した RCT で評価された。12 か月間の 3 件の RCT のメタ分析に基づく、治療による死亡率への有益性はハザード比 0.68 であり、統計的有意性は認められなかった²³⁾。しかし、3 件の RCT はいずれも非常に小規模な研究（合計 276 例のみ）であったため、当初は RCT の結果は

不確実と見なされていた。NICE は、小規模試験のデータを補完する手段として、はるかに大規模なサンプルサイズを有する RWD を認めている。有効性結果を確認するため、試験データのハザード比を既存 RWD と比較したところ、2つの大規模観察データセットの結果と近似していた。第一に、新たに脊椎骨折と診断された 858,979 患者を 4 年間追跡した米国メディケア登録データは、治療群でハザード比 0.63 を報告した。次に、ドイツ健康保険基金（3,607 例の椎体骨折患者データを記録）ではハザード比 0.57 が報告された。いずれのレジストリデータも死亡率検証を目的として設計されたものではないが、結果は試験データと一致していた²³⁾。ただし、試験データと観察研究間の一致が偶然による可能性は依然として残されている点に留意すべきである。

しかしながら、国の償還決定に用いられる RWD および RWE は、地域の状況を反映した対象臨床集団を代表していることが不可欠である。これにより、RWD および RWE を日常的な臨床実践に一般化できる。残念ながら、電子カルテやクレームデータを含む、真に地域住民を反映したデータソースはほとんど存在しない。アジアで一般的なように、償還の遅れや民間市場での先行発売も、償還後に薬剤を使用する集団を反映しない RWD を生む可能性がある。研究者は特定データベース利用時に生じ得る系統的バイアスを考慮する必要がある。複数データセットの併用はバイアス発生確率を低減する。アジア地域における各国レベルのデータベース及び RWD 情報源一覧は付録 8.1 に示される。各情報源の地域患者集団及び臨床実践に対する代表性は国ごとに異なる。人口の 99.9%を代表するとされる RWD の例として、台湾の保健福祉データセンター（HWDC）²⁴⁾ が挙げられる。同センターは台湾の主要な医療関連データベースを集中管理しており、クレームデータ、登録情報、全国調査との包括的なクロスリンクを実現している。

2.1.2. 希少疾患

希少疾患は、十分な試験的エビデンスが得られない領域において、RWD および RWE の収集が必要とされる分野として最も頻繁に挙げられる。希少疾患を対象とした RCT の実施は、特に困難を伴う。その理由は、患者募集可能な数が少ないこと、同一疾患患者間でも臨床症状や予後に高い変動性が見られること、特定の疾患を有する患者を正確に診断することが困難であること、そして各国において希少疾患を構成する要素

に関する定義が統一されていないことにある。アジアの文脈では、韓国では患者数が20,000人未満の疾患、診断困難により有病率が不明な疾患、または保健福祉省が定める手続きと基準により指定された疾患を希少疾患と定義している²⁵⁾。シンガポールでは希少疾患は1万人あたり4例未満、超希少疾患は5万人あたり2例未満と定義されている²⁶⁾。タイでは「疾患の影響を受ける人口規模」に基づき定義され、有病率1万例が閾値とされる²⁷⁾。マレーシアには公式定義がないが、マレーシア希少疾患協会は4000人に1例と定義している。

一般的に、ほとんどの希少疾患には標準治療が存在しないため、比較試験の実施は通常不可能である。患者医療記録や希少疾患レジストリからのRWD/RWEは、規制当局やHTA向けに、希少疾病用医薬品の長期的な安全性と有効性を実証する上で極めて重要になりつつある¹⁵⁾。複数の国や利害関係団体は、希少疾患研究を行う研究者や、利用可能な情報リポジトリから恩恵を受ける可能性のある他のステークホルダー（家族、臨床医、製造業者）を支援するため、希少疾患の全国的な中央レジストリ創設を提唱している²⁸⁾。このようなデータベース構築を支援するためには、希少疾患を構成する要素の定義を明確に規定する必要がある。そうすれば、個々のグループは、合意された定義を満たす疾患について、標準化されたテンプレートを用いて匿名化されたデータを登録することができる。

2.1.3. 代替エンドポイントと最終エンドポイント

本作業部会は、臨床試験を無期限に継続することは不可能であり、全生存期間や長期の健康関連QOL（HRQoL）といった最終エンドポイントを常に捕捉できるとは限らないことを認識している。製造業者が代替エンドポイントに基づいて薬剤の長期有効性に関する主張を行う場合、代替エンドポイントと長期アウトカム（例：全生存期間や長期HRQoL）との関連性を実証する必要がある。このような状況では、代替エンドポイントとより長期的なエンドポイントとの関連性について説得力のある証拠を提供する、適切に実施された観察研究を考慮すべきである（Box 2.2）。

Box2.2. 代替エンドポイントと最終エンドポイントの関連付けにおけるRWDの活用：

消化管間質腫瘍切除不能および／または転移性消化管間質腫瘍患者を対象とした、方

法論的品質が十分な 14 件の RCT および 5 件の観察研究のメタ解析では、全生存期間（OS）と無増悪生存期間（PFS； 後者の場合は代替エンドポイントとして機能）との間に強い正の相関関係が認められ、特に後期の治療ラインにおいて顕著であった 29)。これらの知見は、PFS がこの癌種における OS の代替マーカーとして機能し得ることを示唆しているが、その妥当性を強化するためにはさらなる患者レベルのデータ解析が必要である。希少疾患や多くの癌種においては、長期データの不足を考慮すると、PFS は既に広く受け入れられた主要エンドポイントとして報告されており、治療の長期生存利益の代用指標として用いられている³⁰⁾。

ただし、代替エンドポイントは最終エンドポイントの代替と見なすべきではない。代替エンドポイントと特定のエンドポイントとの関連性を RWD/RWE を用いて実証する際には、慎重な対応が必要である。Grigore らは、代替エンドポイントの使用に関する国際的な HTA 機関の方法論的ガイドラインの概要を提示している³¹⁾。因果関係を検証し、代替エンドポイントとエンドポイント間の偽りの影響を除外するためには、強力な感度分析が推奨される。そうしなければ、偽陽性の結論につながる可能性がある。一つの方法は、既知の有効な薬剤に関する複数の研究を分析し、直接エンドポイントと代替エンドポイントの両方を評価することで、両者の関係を確立・定量化することである³²⁾。米国 FDA などの規制当局は、医薬品承認に使用が有効と認められる代替エンドポイントのリストを既に確立しているため、全ての代替エンドポイントに対してこの分析を行う必要はない。

2.2. 文脈化

本節では、取得したデータが使用される地域の文脈や状況に関連していることを確保することの重要性について論じる。RWD が有用となり得る一般的な例としては、他の環境で実施された研究から導出された生存曲線の選択の妥当性検証、経済モデルへのパラメータとして地域データの活用、および償還対象薬剤の地域住民／利用者から遡及的に収集されたデータに基づく償還決定の再評価などが挙げられる。

2.2.1. RCT を超えた外挿

医薬品を対象とした HTA では、短期試験から得られた有効性推定値を患者の生涯にわたって外挿することが一般的である。治療群と対照群の生存期間の差は臨床的有效

性を測る重要な指標である。しかし、ほとんどの試験は期間が短すぎて、全患者の生存期間（治療有無を含む）に関する正確な情報を包含できない。試験期間を超えた生存期間を推定するために適用可能な統計的手法は多様であり、予測される生存期間の差は採用する統計的外挿法によって異なる。生存曲線の外挿が必要な場合、RWD を用いて「検証」を行い、採用した外挿手法が適切であったか、結果が臨床的に妥当である可能性が高いかを判断できる（ボックス 2.3-2.4）^{33,34)}。

生存期間外挿の検証における最大の注意点として、RWD は主に十分な期間生存した患者データで構成される点（生存者バイアス）が挙げられる。RWD は、実際には無効であるにもかかわらず、最も良好に見える生存曲線を検証する傾向がある。なぜなら、生存者集団は臨床試験対象集団とは異なり、日常臨床実践の患者群とも異なるからである³⁵⁾。したがって、実務では RWD がこうした検証に用いられるものの、HTA コミュニティでは、臨床試験データの検証ではなく補完として RWD を活用すべきとの認識が共有されている。ほとんどの臨床試験は真の効果を過大評価する傾向があるためである^{35,36)}。RWD を利用する前提そのものが、リアルワールドと試験対象集団が異なるという事実であり、これは「有効性-実効性のギャップ」³⁶⁾として知られる現象に寄与している。リアルワールドにおいて薬剤がより良く、同様に、あるいはより悪く作用するかどうかを判断する容易な方法はない。

Box2.3. 現実世界データを用いた RCT を超える外挿 例 1：進行性肝細胞癌に対するソラフェニブ

英国がん治療基金は、製造元からの新規データ入手を受け、進行性肝細胞癌治療におけるソラフェニブに関する既発表の NICE 技術評価ガイダンス（TA189）³³⁾を再検討した（TA474）。評価委員会は、3つの縦断的観察研究（Palmer et al. 2013、GIDEON 研究、King et al. 2016）のデータを検討し、元の RCT（SHARP）の参加者とサンプルをマッチさせた GIDEON 研究が、元の評価における生存曲線に対する製造元の外挿法の選択を検証するのに最も適切であると判断した。2016 年のデータを検討し、元の評価における生存曲線の外挿方法に関する製造元の選択を検証するには、元の RCT（SHARP）の参加者とサンプルが一致する GIDEON 研究が最も適切であると判断した³³⁾。したがって、RCT から外挿された曲線を検証するために RWD を使用するための重要な前提条件は、サンプルが対象集団を代表していることである。

Box2.4. 現実世界データを用いた RCT を超える外挿 例 2：骨髄異形成症候群に対するアザシチジン

RCT を超える外挿に現実世界データを用いた別の例として、2010 年から 2016 年にかけてオンタリオ州で実施された前向き観察研究では、アザシチジンの異なる投与スケジュールを比較した。アザシチジンは骨髄異形成症候群（MDS）に対する抗がん剤である³⁴⁾。2010 年、この薬剤は RCT に基づき承認され、全生存期間の利益が示された。登録された投与レジメンでは、アザシチジンを最初に 7 日間連続投与する必要がある。しかしカナダでは、診療所は通常月曜日から金曜日までしか開いておらず、土曜日と日曜日は休診である。運用上の観点から、意図された 7 日間投与はカナダでは実施不可能であった。投与スケジュールを変更した RCT の再実施も現実的ではなかった。そこで、3 つの投与スケジュールを用いた前向き観察研究が提案された：(a) 平日に 5 回連続投与し週末をスキップ、その後 2 回の投与を次の平日に実施、(b) 6 回目の追加投与を可能にするため土曜午前中に診療所を開所し 6 回連続投与、(c) 7 回連続投与。オンタリオ州政府は、評価のための RWD 収集を促進するため、2010 年から 2016 年にかけてこれら 3 つの投与計画すべてに対して一時的な資金提供を行った。6 年後に、3 つの投与計画に基づく生存曲線は類似していることが示され、生存率に有意差がないことが示唆された。州の HTA 委員会であるオンタリオ州がん治療薬運営委員会（OSCCD）は、この RWE を保健省と協議した結果、保健省はその後、3 つの治療レジメンすべてに対する一時的な資金提供を恒久的な資金提供に転換した。

2.2.2. 経済モデルの地域化

外国の文脈で実施された RCT や観察研究は、現行の臨床実践、医療財政システム、倫理・司法制度の違いを考慮すると、アジア地域の政策立案に有用な知見を提供できない可能性がある。地域の RWD はこのギャップを埋めるのに役立ち、これがアジアにおける RWD および RWE の最も重要な応用の一つとなり得る（Box2.5）。

Box2.5. RWD を用いた経済モデルのローカライゼーション事例（台湾とマレーシア）

台湾：登録データとクレームデータからなる全国データベースが整備されている台湾では、RWD を活用して様々な疾患を対象とした研究のローカライゼーションが可能であった。その一例が、台湾におけるさまざまな子宮頸がん検診戦略の長期的な費用

対効果の評価である⁷⁾。Chow らは、文献から採用した子宮頸がんの自然経過モデルを使用し、台湾がん登録からさまざまな時間軸における子宮頸がんの生存率を推定した。年齢別死亡率は台湾統計局の女性人口データから、現地直接医療費は国民健康保険局（NHI）および現地出版物から取得した。これらの知見に基づき、著者らは公的医療保険制度において、評価対象となった他の 8 戦略よりも 5 年ごとのヒトパピローマウイルス（HPV）検査とパップ検査の併用スクリーニング戦略を推奨した。

マレーシア：マレーシア透析・移植登録簿から得られた疫学および資源利用のエビデンスは、マレーシア HTA セクション（MaHTAS）が実施した HTA に活用された。この HTA では、血液透析における使い捨てダイアライザーと再利用ダイアライザーを比較した。モデル構造は公表済みのカナダモデルから簡略化された³⁷⁾。この研究では、再利用ダイアライザーが使い捨てダイアライザーよりも費用対効果が高いことが判明した³⁷⁾。

2.2.3. 初期償還決定の再評価

医療システムに新たな技術や政策が導入されるにつれ、既存技術の一部における機会費用や限界効果性が変化する可能性があり、既存技術の再評価が必要となる。こうした状況下では、当初の RCT が更新された実世界環境を反映できなくなる場合がある。したがって、関連する医療データシステムが整備されていれば、各国は RWD から得られる豊富な情報を活用し、再評価に役立てることができる（Box2.6）。

Box2.6. 実世界データを用いた再評価の事例：オーストラリアの全国子宮頸がん検診プログラム

RWE は、オーストラリアの全国子宮頸がん検診プログラム（NCSP）の見直しに活用された³⁸⁾。NCSP は 1991 年に設立され、18 歳から 69 歳の女性を対象に 2 年ごとの従来のパップテストを提供している。各管轄区域内に登録制度が構築された。NCSP は 1990 年代に子宮頸癌の発生率と死亡率を大幅に減少させた。しかし近年、RCT によるエビデンスから、HPV DNA 検査が従来の細胞診ベースのスクリーニングよりも有効であることが示されている^{39,40)}。前者は患者自身による検体採取を可能にすることでコスト削減も期待できる。一方、2007 年に導入された全国無料 HPV ワクチン接種プログラムは、オーストラリア全土で高い接種率を達成し、特に最年少層におい

て、ワクチン接種を受けた女性の子宮頸部病変を大幅に減少させている⁴¹⁾。新しい検査技術の発展と HPV ワクチンプログラムの成功を受け、NCSP の見直しが提案された。具体的には、25 歳から 74 歳の女性を対象に、5 年ごとの HPV 検査（部分的な遺伝子型判定を含む）とリフレックス法による液体ベース細胞診を実施するものである。オーストラリアの医療サービス諮問委員会（MSAC）は、登録データと予防接種データに基づき、ワクチン接種の効果を考慮して、従来の NCSP と改訂版 NCSP を評価した。MSAC の基本的な立場は、RCT データがエビデンス生成のゴールドスタンダードであることに変わりないが、ワクチン接種が提供される状況下では、改訂版 NCSP が従来の NCSP と比較して費用と生命年（life-years）の両方を節約することを示す上で、登録データが有用であることに合意した。その結果、改訂版 NCSP は 2017 年 12 月より実施された。

2.2.4. 価格交渉や管理導入スキームにおける RWD/RWE の活用

製薬企業は RWD/RWE を活用し、支払者との柔軟な補助金制度を支援できる。これにより、革新的医薬品への早期アクセス必要性和、エビデンスに基づく意思決定の必要性のバランスを図ることが可能となる（例については Box2.7 を参照）。一つの支払いモデルでは、製品のリアルワールドでの実績に応じて、数年にわたり年次分割払いでメーカーに支払う。例えば、治療効果が 10 年間持続すると予想される場合、償還金は 10 回の年次分割払いとなり、各支払いは患者が生存し治療に反応していることを条件とする。この支払いモデルでは、製薬会社が適切に償還を受けられるよう、患者アウトカムを収集するレジストリの開発、あるいは EMR やクレームデータなどの他の RWD ソースの利用が必要となる。試験データを用いた当初の費用対効果分析の基盤となった経済モデルは、現地の状況でより正確な ICER 評価を行うため、収集された RWD で更新可能である。また、費用対効果分析に基づく支払者と製薬企業間の価格交渉が失敗し、アウトカムベース契約のための RWE が必要となるケースもある。これは、市場規模が小さい治療法や、高いアンメットニーズに対応する治療法（希少疾患治療など）の場合、製薬企業が ICER に関わらず高価格設定を正当化しようとする可能性があるためである。RWE を活用する別の例としては、価格再交渉や薬剤の管理下での撤退（投資撤退）が挙げられる（頻度は低い）。特に、初期市場参入を支持するエビデンスが非常に弱い状況下で有用である。

Box2.7. 管理導入制度の事例：オーストラリア

オーストラリア政府は 2010 年、革新的な医薬品への患者アクセスを加速させるため管理導入制度（MES）を導入した⁴²⁾。オーストラリアにおける MES の適用条件には、当該医薬品に対する高いアンメットニーズと、証拠基盤における初期の不確実性を解消するために適切な短期間で収集可能な証拠が含まれる。2013 年にこのプロセスを経た製品の 하나가、ALK 陽性非小細胞肺癌（NSCLC）治療薬クリゾチニブである。医薬品給付諮問委員会（PBAC）は当初、提案された 12 ヶ月生存期間（OS）の増分効果に関する不確実性を理由に償還決定を保留した。その後、製造元は 2014 年 3 月に MES 提案を伴う再申請を行った。クリゾチニブの生存期間利益に関する不確実性に対処するため、製造元は医薬品給付制度（PBS）掲載後、クリゾチニブ投与を受けた最初の 50 例について 12 カ月生存データを収集することに合意した。主張された生存期間利益が実現しなかった場合、価格引き下げが合意され、製造元は全生存期間（OS）の結果に応じて、治療費の予め定められた（非公開の）割合を政府に返還することに合意した。2017 年、製造元は治療を受けた患者から収集した生存アウトカムを提示し、当初の生存効果主張と一致することを成功裏に立証した。これを受け PBAC はクリゾチニブの PBS 掲載を当初の MES 導入価格のまま継続することを認め、掲載維持のための追加データ収集は不要となった⁴²⁾。

2.3. 注意点を伴う RWE の利用

多くの研究者が RWE の価値を認識し、日常的な健康データソースの活用方法を模索している一方で、RWE の応用には固有の限界が存在する。本章の締めくくりとして、RWD/RWE を利用する際に注意が必要な特定の状況について述べる。

2.3.1. RWD/RWE に起因するバイアス

RWD において、交絡および／または選択バイアスが適切に対処されていない場合、バイアスが生じる可能性がある。交絡は、治療群と結果に影響を与える可能性のある外部要因との効果の混在を表し、推論可能な関係を不明瞭化または歪める可能性がある⁴³⁾。治療と効果の関連性に影響を与えるこれらの要因は、既知または未知のいずれかである⁴⁴⁾。観察研究や患者登録のようなリアルワールド情報源における最も一般的な懸念は交絡である。選択バイアスは、観察された患者サブグループが対象となるよ

り広範な母集団を代表していない場合に発生する⁴⁵⁾。リアルワールド情報源からの患者レベルデータを使用する場合、これは研究の内部妥当性と外部妥当性、およびより大きな母集団への一般化可能性の両方に対する脅威となる。交絡と選択バイアスの違い、および前者を制御する手法が後者を解決しない可能性がある点に留意することが重要である。

Box2.8. 現実世界データ（RWD）に起因するバイアス：慢性高尿酸血症治療薬レシヌラド

RWD の使用により HTA にバイアスが生じた事例として、NICE による痛風患者における慢性高尿酸血症治療薬レシヌラドの技術評価（TA506）が挙げられる⁴⁶⁾。RCT では、レシヌラドは血清尿酸値を改善することが確認されたが、発作の軽減、トフィ治療の促進、死亡の遅延に関する証拠は認められなかった。しかし、製造元は6つの観察研究のメタ分析を提示し、尿酸低下療法を受けた患者は受けなかった患者よりも長生きすることを示した。これは RCT の結果と矛盾していた。NICE はこの RWE を認めず、以下の点を指摘した：(a) レシヌラド以外の薬剤を含め、血清尿酸値低下と生存期間の関連性を検証した RCT の証拠は存在しない、(b) 英国の観察研究では尿酸低下治療による寿命延長が示唆されなかった、(c) 観察研究では腎機能や社会経済的地位など既知・未知の交絡因子が適切に調整されていなかった。

テーマ3（「RWD から RWE へ」）では、RWD/RWE における一般的なバイアスと、それらを軽減する手法について論じている。選択バイアス、交絡、誤分類、欠測データなど、研究の外部妥当性と内部妥当性の両方に影響を及ぼし得る様々なバイアスについて詳述する。RWD の限界に対処するための最も一般的な統計的アプローチの概要が報告され、主にアジアの研究から、言及されたアプローチを用いた事例が示されている。

2.3.2. RWD の品質

HTA に適した RWD は、データが本来研究目的で収集されたものではないため課題となる。日常的に収集されるデータにおけるノイズは、コーディングの不正確さや、時

間経過や施設間での命名規則の不一致によって生じうる⁴⁷⁾。研究施設ではデータ管理プロトコルが欠如している場合があり、データ入力における人的ミスが発生しやすく、HTAに必要な重要な変数が欠落している可能性がある。この課題を克服するため、例えばマレーシアにおける研究では、同国における心不全のコストを推定するために、アジア心不全（HF）レジストリデータを補完する大規模な一次データ収集が必要であった⁴⁸⁾。収集したRWDの検証は、品質管理／保証計画によって対応可能である。例えば、抽出データのサブセットを定期的にチェックし、正確性、一貫性、完全性、妥当性を確認する計画などが挙げられる。

次の章であるテーマ2（「RWDの収集」）では、RWDソースの種類や収集方法ごとに、こうしたデータ品質と検証の問題についてさらに議論し、アジアにおけるデータ収集のベストプラクティスに関する提案を紹介する。

2.4. 結論

RWEは既に多くの国で、償還決定の参考となる補足的エビデンスとして活用されている。RCTで得られた有効性データの限界や不足のため、HTA機関は各地域の状況における医薬品の費用対効果を実証するため、一次エビデンスを補完・強化する手段としてRWD活用の利点と限界を検討している。RWEが意思決定に有用となり得る事例としては、RCTが限定的かつ/または質が低い疾患領域、あるいは倫理的理由や症例数が少ない（例：希少疾患）ために実施不可能な領域が挙げられる。RWEはまた、経済モデルの文脈化・地域化、試験外へのRCTデータの外挿、リアルワールドアウトカムに基づく価格設定やメーカーとの交渉にも活用可能である。アジア地域におけるRWD採用の推進要因は、公共領域における良質なデータの入手可能性とHTA研究者の専門知識である。RWDとRWEは規定されたシナリオでは有用であるが、様々なバイアスの影響を受け誤った結論を生む可能性があるため、その適用には慎重であることが重要である。本章の推奨事項は、以下の注意点と共にRWDとRWEの使用に関するものである：

Box2.9. RWD および RWE 利用時の推奨される注意点

1. RWD および RWE が日常臨床実践に一般化可能なのは、データが地域の状況を反映した対象臨床集団を表している場合に限られる；

2. 試験集団と実臨床集団は定義上異なり、いかなる比較（たとえ「検証」であっても）においても、有効性と実効性のギャップを認識すべきである；
3. 観察研究では代替エンドポイントと最終エンドポイントを関連付けられるが、因果関係の検証には感度分析を用い、誤った結論を避けるべきである。最後に、
4. 交絡因子、欠測データ、全体的な低品質データによる妥当性の限界と脅威を明記すべきである。

エビデンスは、それが堅固であり、現地の状況に一般化可能であると判断される場合にのみ、意思決定の参考として受け入れられるべきである。

3 テーマ 2：RWD の収集

3.1. はじめに

償還決定の根拠としての RWD の価値に関する懸念の多くは、収集された RWD の品質と妥当性に対する認識に関連している。これは、RWD/RWE の設計、実施、および/または報告に関する普遍的に受け入れられた方法論的基準や原則の欠如、およびその確立の困難さによってさらに増幅されている⁴⁹⁾。HTA に関わるステークホルダーからの関心が高まっているにもかかわらず、こうした懸念は RWD の生成と利用のインセンティブを低下させている。

しかしながら、RWD 利用者は潜在的な品質問題に対して慎重に対応し、異なる情報源や研究デザインを通じて収集されたデータに対する検証プロセスを導入することが可能である。このため本テーマでは、アジア地域における償還決定のための「収集すべき RWD の特性」を問うことから開始し、続いて RWD の一般的な情報源（「収集場所」）、それらの長所・短所、およびそれらを活用する際のベストプラクティスについて考察する。「収集方法」では、観察研究、実用化試験、単群試験などの研究デザインを紹介し、各研究タイプについて文献で確認できる方法論的基準を要約する。

本章は、RWD 収集に関連する倫理的・法的課題を各地域の状況に適合させる重要性を示す事例研究（「収集対象は？」）と、一連の一般的な推奨事項で締めくくる。

3.2. 収集すべき RWD とは？

3.2.1. アジアにおける医薬品償還決定に情報を提供するために必要な RWD とは？

必要な RWD の種類は、地域の HTA プロセスや、不確実性領域に対処するための評価に RWD が追加し得る価値の認識によって異なる。収集可能な様々なタイプの RWD の特性評価は、通常、PICO（対象集団、介入、比較対象、アウトカム）フレームワーク⁵⁰⁾と、償還決定の参考情報として RWD をどのように活用するかを指針とする

（例：償還決定前に意思決定者が技術の価値についてより確信を持てるようデータ収集を行う、あるいは償還後に再評価の参考情報として活用する）。PICO 枠組みに当てはまらない追加の RWD（例：疫学データ、処方傾向、治療遵守率など）も、意思決定を支援するために収集が必要となる場合がある。

対象集団の特性

対象集団の特性は治療効果に直接影響を与えることは稀であるが、相対的有効性比較のための均衡のとれた群を設定するには、個人レベルの人口統計・社会経済情報および病歴などの RWD の収集が重要である（Box3.1 参照）。均衡のとれた群を生成する手法についてはテーマ 3（「RWD から RWE へ」）で説明する。対象集団規模の評価（例：病歴要素やバイオマーカーの活用）を通じて、一部の集団特性は予算影響分析にも寄与する。交絡因子となり得る変数（例：予後因子および／または効果修飾因子）を考慮する必要がある。臨床試験と比較した「拡大された」患者集団における医薬品・医療機器の作用機序を理解する上でも、患者特性は重要である。患者レベルの変数には以下が含まれる：

- ・人口統計学的要因（例：年齢、性別、人種）
- ・社会経済的要因（例：地理的場所（都市部対農村部）、所得、教育、保険）
- ・既往歴または既存疾患（例：チャールソン合併症指数、家族歴、遺伝子型、バイオマーカー、予後因子、検査データ、病期分類、現行治療、治療ライン）

このうち、治療および治療ラインは、アジアの文脈において特に重要である。なぜなら、人口の多い国や地理的に異なる地域では、医療行為が異質である場合があり、臨床試験で使用する手法を反映していないことが多いからである。これは中国、インド、インドネシア、フィリピンなどの分散型医療システムにおいて特に顕著である。アジア各国における個々の患者への治療法を捉えた RWD は、評価対象薬剤の有効性アウトカムがアジア圏全体で比較可能かどうかを判断する上で有益であり、特に国内で有効性データを収集する十分な資源を持たない国々において有用となる。

推奨事項：患者レベルの人口統計学的・社会経済的実世界データに加え、アジア諸国における病歴／病状および診療のばらつきを説明する変数は、特に分散型医療システムにおいて、異なる環境間で患者集団や所見が比較可能かどうかを判断する上で重要である。

Box3.1. アジアにおける HTA のための患者レベル RWD 活用事例：台湾

Cheng らは、台湾における冠動脈疾患治療において、薬剤溶出ステント（DES）とベアメタルステント（BMS）の現実世界の費用対効果を評価した²⁴⁾。BMS は国民健康

保険の適用対象であるが、DES は対象外である。患者が DES を選択する場合、BMS を超える価格差は自己負担となる。評価の参考とするため、クレームデータの遡及的分析が実施され、国民健康保険（NHI）縦断健康保険データベースの連結データを用いて、2007 年から 2008 年に冠動脈ステント留置術を受けた安定冠動脈疾患患者を特定し、患者関連アウトカムを把握するため 5 年間追跡した。交絡因子を低減するため、BMS 群は性別、年齢、ステント本数、シャルソン・コモビディティ指数（CCI）に基づき 2:1 の傾向スコアで DES 群とマッチングされ、852 名の患者が研究対象となった（BMS 群 568 名、DES 群 284 名）。本研究は DES が BMS よりも費用対効果の高い戦略であることを実証し、現行の方針に代わり DES の全額保険適用を国民健康保険が検討すべきであると強く提言した。

介入と対照

人口統計学的特性以外にも、RCT データと RWD の間には差異が存在する。例えば、臨床試験における投与量は通常固定されているが、リアルワールドでは実際には大きく変動し得る^{51,52)}。また、リアルワールドにおける治療期間の末端部分は、追跡期間が限定されている臨床試験からは把握できない¹⁵⁾。治療継続は時間の経過に伴う治療効率の有意なアウトカムと考えられるが、RCT における治療は日常診療よりも厳密にモニタリングされるため、プロトコルに基づく継続率が人為的に高くなる。したがって、患者が実際に治療を継続する期間、投与量、効果の減衰、中止率、中止理由など、介入の様々なリアルワールド的な側面を理解することは、介入の有効性、費用、財政的影響に影響を与え、意思決定者が地域の実情における介入の総合的な費用対効果をより確実に把握することを可能にする。

推奨事項：現実世界のデータを活用し、異なる患者集団における最適な投与量、治療期間、効果の減衰、および治療中止率をより深く理解すべきである。現実世界における患者の多様性により、臨床試験データは全ての地域的状况に容易に一般化できない可能性がある。

承認後の償還決定が遅延または遅れているアジア諸国においては、規制承認のために実施された主要 RCT の追跡期間を超えて、関心のある介入に関する RWD を収集し、長期的なアウトカムを捉える計画を立てることを推奨する。対照群または比較対象の

選択は、検討対象となる政策課題に関連性のあるものであるべきである。これにより、介入の追加的効果が現地の文脈における既存の標準治療と比較して評価され、意思決定に直接関連することが保証される。RCT とは異なり、臨床実践は環境によって異なる可能性があるため、対照群は必ずしも固定されるものではない。さらに、日常的な臨床実践の変動性によっては、複数の適切な対照群が存在し得る。

推奨事項：介入における RWD 収集の期間設定は、長期的な安全性および有効性のアウトカムを捕捉できる十分な長さとするべきである。

アウトカム – 有効性

RWD は、様々な実臨床現場において、有効性（efficacy）ではなく実効性（effectiveness）の推定値を収集することを可能にする。実臨床現場における多様な研究対象集団は、治療を受ける可能性のある患者の範囲と分布をより正確に反映している可能性がある。有効性の臨床的指標には、通常、罹患率や死亡率の生物学的指標が含まれ、代替指標および／または長期指標となる場合がある。

相対的有效性（介入群と対照群の効果差）の推定値は、経済評価における費用対効果比の分母として用いられる。費用対効果の検討に資する医療経済モデルに関するガイドラインでは、疾患経過中の費用とアウトカムの重要な差異をすべて反映できる十分な長さの時間枠、特に生涯にわたる時間枠を好ましいものと指定することが多い⁵³⁾。無期限の時間枠で RCT を実施することが現実的に困難な場合、RWD は RCT データを補完し、特に異質で無作為化されていない集団における臨床的有效性の推定値を提供する上で有用である⁵⁴⁾。

多くの場合、介入は、代替アウトカム（無増悪生存期間など）における漸増的な差異を検出するように設計された RCT に基づいて有益な影響があると判断される。これらのエンドポイントは規制目的には十分かもしれないが、特に長期的な時間軸で治療効果を推定し、費用対効果評価に情報を提供する場合、しばしば非常に不確実である⁵⁵⁾。介入が死亡率などの最終的な長期的アウトカムに与える影響は、適切な手法（マイクロシミュレーションや純便益フレームワークを含む）を用いて個人レベルのデータに基づき再評価し、長期的なアウトカムと推定アウトカムを比較し、介入の価値を判断することが強く推奨される。これらの手法の一部は、テーマ 3（「RWD から RWE へ」）で説明する。

推奨事項：医薬品は通常、RCT から得られた費用対効果および代替アウトカムのモデルベース推定を用いて評価されるため、介入が最終アウトカムに与える影響については、個人レベルの RWD が入手可能になった段階で再検討すべきである。これにより、試験で得られたアウトカムが実際に患者にとって臨床的に意義のある改善につながるかどうかを評価できる。

患者報告アウトカム（PRO）は、臨床的に測定されるのではなく患者から直接得られるものであり、有用な個人レベルのデータの一例であり、有効性の重要な指標となり得る（次節参照）。

アウトカム – 患者報告アウトカム（PROs）

PROs は、症状、機能状態、健康関連 QOL を含む、患者自身の健康状態と治療に対する評価を包括する。これらは一般的な尺度または疾患特異的尺度である。HTA の目的では、患者の選好による健康効用値を生成する PROs により、増分費用効用比の分母に使用される質調整生存年（QALYs）の推定が可能となる⁵⁶⁾。EQ-5D に焦点を当てる理由は、製造業者による主要試験の大半で使用されているためであり、試験ベースの健康効用値とリアルワールドベースの健康効用値の比較において同一の測定ツールを活用することは合理的と考えられる。EQ-5D などの標準化された PRO 測定ツールに対する集団固有の価値セットは、中国、香港、インドネシア、日本、マレーシア、フィリピン、シンガポール、韓国、台湾、タイで開発済みである⁵⁷⁻⁶¹⁾。現在、EQ-5D-5L を用いたインドの価値セットを決定する研究が進行中である。HTA 機関は自国で検証済みの PRO 測定ツールを好む。しかしながら、研究者は HTA 実施時に他国の公表済み効用値を参照することが多く、その後「現地推定値の欠如」を研究の限界として指摘する。これは現地効用データ収集が通常、時間とコストの面で資源集約的であり実施が困難なためである。可能な場合には、償還支援のため他の患者報告アウトカム指標（PROMs）や患者報告経験指標（PREMs）も収集できる。

PRO の日常的な収集は困難であり、実臨床現場での収集には以下のような障壁が存在する：(a) PRO 記入が診察時間を奪うという臨床医の認識、および PRO を適切に収集するには診察時間が不十分であること；(b) 患者にとって使いやすい電子形式で PRO を提供できる能力が限られていること；(c) 臨床ワークフローの要求が、データ

収集を臨床実践に統合することを妨げていること⁶²⁾。製造業者主導の提出が認められている国では、償還の条件として現地の PRO エビデンスの提出を製造業者に促すことで、初期償還時点での PRO 収集が容易になる可能性がある。製造業者によって収集された PRO は、その後、その技術の再評価プロセスの一環として定期的にレビューされる可能性がある。しかし、現在、アジアの HTA 機関の大半は製造業者主導の提出を受け入れておらず、エビデンス生成は内部の技術スタッフが担当している⁶³⁾。PRO の現地収集は強く推奨されるが、データ収集に関連する潜在的な運用上の障壁を克服するためには、HTA 機関と学術部門または臨床医との協力関係の構築が必要である。国際 QOL 研究学会 (ISOQOL) の「臨床実践における患者報告アウトカム評価実施のためのユーザーガイド」のようなツールは有用なリソースとなり得る⁶⁴⁾。

推奨事項：PRO の現地収集は強く推奨されるが、データ収集に伴う潜在的な運用上の障壁を克服するためには、HTA 機関と学術部門または臨床医との連携構築が必要である。

アウトカム – 安全性

RCT の安全性データは、患者の選択的募集や、限定された追跡期間における少数の事前定義された有害薬物事象 (ADE) のみを考慮するため、実臨床環境への一般化可能性に欠けることが多い⁶⁷⁾。例えば、併存疾患を有する患者は臨床試験から除外されることが多いが、彼らは臨床試験参加者で観察されるよりも大きな毒性を経験する可能性がある。RWD は、RCT の時間枠を超え、はるかに大規模な患者サンプルにおいて、新薬の長期的なリスク・ベネフィットプロファイルの推移に関する情報を提供する。リアルワールド研究は、日常臨床実践における薬剤の有害事象プロファイルが臨床試験で観察されたものと類似していることを確認する上で重要である (Box 3.2)⁶⁵⁾。場合によっては、基幹試験では報告されなかった新たな有害事象がリアルワールドデータを用いて検出されることもある⁶⁸⁾。

Box3.2. 市販後調査における RWD の活用：日本におけるクリゾチニブ

日本において、クリゾチニブは ALK および ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌 (NSCLC) 治療薬として承認・上市された。ただし、臨床試験プログラムにおける日本人患者の参加は限定的であった (クリゾチニブの第 I 相臨床試験に参加した日本人

患者はわずか 15 名)。実臨床環境における有効性および安全性に関する入手可能な情報が限られていることを考慮し、上野らは、日本の臨床環境におけるクリゾチニブの安全性を確認するため、2,028 人の患者を対象とした市販後調査を実施した⁶⁵⁾。観察期間は 52 週間であった (クリゾチニブの PROFILE 100766 第 III 相試験における研究期間の中央値は 31 週間)。著者らは、新たな安全性の懸念は認められなかったと結論づけた。

さらに、RWD はファーマコビジランスの改善に容易に入手可能な情報源である。有害事象 (ADE) の安全性モニタリングと報告は、アジアの規制当局が求める市販後調査の一環として既に実施されている。アジア諸国の大半は世界保健機関 (WHO) 国際医薬品監視プログラム (Program for International Drug Monitoring) の加盟国であり、WHO INTDIS (国際医薬品情報システム) フォーマットまたは WHO 中央データベース固有の ICH-E2B 基準に基づく ADE 症例安全性報告書の要素を採用している (VigiBase)^{67,69)}。しかし、アジアにおける販売承認後の医薬品監視は、主に自発的報告システムに依存する受動的なプロセスであり、生成される RWD は報告者 (患者または臨床医) からの提出情報に限定される。これらのシステムは、曝露や転帰に関する情報が不完全であることや、報告不足や報告バイアスが存在することなどにより、その機能が妨げられる可能性がある⁷⁰⁾。このような報告を補完する改善策として、日常的な RWD を用いた能動的監視がある。これにより、クレームデータや電子カルテなどの既存のリアルワールドデータセットを調査することで、安全性の懸念をより積極的に特定することができる。このアプローチはより多くのリソースを必要とするが、介入を受けた患者集団 (分子) と受けなかった患者集団 (分母) における有害事象の発生数を特定し、その後、シグナル検出のための観察的手法を用いることで、介入とその効果との因果関係を研究することを可能にする。

推奨事項：重要な安全性シグナルをより積極的に特定するため、クレームデータや電子医療記録などの RWD の日常的な活用を導入すべきである。

アウトカム – コスト

Sculpher らによるレビューでは、医療資源に関連する単価コストが、異なる地理的場所間の経済的結果の変動性における最も一般的な要因であると特定された⁷²⁾。これ

が、コストが RWD を用いてローカライズされる最も一般的なモデルパラメータの一つである理由かもしれない。アジアでは、RWD 研究の有効性推定値が海外研究に基づいており、一方でコストデータがローカライズされた例が数多く存在する。その一例が、香港における進行性黒色腫患者を対象としたペムブロリズマブと標準治療の費用効果分析（CEA）である⁷³⁾。全生存期間、生活の質、有害事象データはアジア以外の 16 か国が参加した多施設共同 KEY-NOTE-006 試験⁷⁴⁾の最終解析から得られた一方、薬剤調達費や治療管理費などのコストデータは香港病院管理局から取得した。

コストアウトカムは、リアルワールドにおける直接医療資源・非医療資源の利用量とその関連費用の推定値を含むと定義され、経済評価における増分費用効果比（ICER）の分子に用いられる。クレームデータベース（3.3.2）や電子医療記録（EMR）（3.3.3）などの RWD ソースは、地域固有のコスト情報を得る有用な情報源である。主要データ要素は、原価計算に使用される項目別単価（「請求額」と区別）および資源使用量（「単位数」）である。

アジアに関連する直接医療費の RWD 収集にはいくつかの課題がある。EMR や病院レジストリが主要情報源の場合、病院外での資源利用（退院患者のリハビリセンターやホスピスへの転院など）に関する費用データは極めて断片的になり得る⁷⁵⁾。さらに、単純な経済評価は、介入に関連する費用のみを対象とし、無関係な併存疾患によって生じた費用は対象とすべきではない⁷⁵⁾。RWD の基盤となる集団の異質性は、これらの併存疾患を有する高齢集団の存在を排除しないため、真の費用の解釈は単純ではない。データベースにおいてこのような関係を確立することは常に容易ではなく、研究に含めるべき費用項目を決定する際には注意が必要である。

推奨事項：患者集団に併存疾患が存在する可能性がある場合、RWD におけるどの費用が介入に関連しているかを判断することは容易ではない。アジアの環境においては、費用項目の関連性は、データ収集の負担および研究の視点（例：社会的視点、公的医療保険者視点）との関係で考慮すべきである。全ての費用を含める必要はないが、特定の研究費用項目を含めるか除外するかについては、十分な根拠を示す必要がある。

どの費用項目を含めるかの決定は、対象集団、治療法、疾患、および研究の視点に基づいて行うべきである。収集される RWD の費用は、各国の公的・私的資金源の構成も考慮に入れる必要がある。これは、HTA 研究や関連する研究の視点に応じて含める

費用を決定する上で重要な意味を持つ可能性がある。政府補助が利用できない、あるいは治療費の大半を賄えない状況下で、民間医療費支出や患者自己負担による治療アクセスへの依存度が高まっているアジア諸国では、これらの要素がますます重要となっている。資金構成が特に重要な事例としては、自己負担支払いが増加しているインドや、政府補助・保険・患者自己負担が混在するシンガポールの複数支払者制度が挙げられる。

データが断片的で不完全になりがちなアジアの状況では、収集の負担とコスト項目の関連性のバランスを取るべきである。これは、RCT や疾病負担に関する研究から特定された主な費用要因、あるいは専門知識が利用可能な場合は「情報の価値」アプローチを用いて、指針とすることができる⁷⁶⁾。病院外で提供されるサービスが直接医療費の大部分を占めていない場合、そのサービスに関するデータを収集することは、実現不可能あるいは非効率である可能性がある。

疫学データ

疾病の発生率や有病率などの疫学データは、予算影響分析や医療経済分析を実施する上で重要である。RWD から抽出された発生率、有病率、遷移確率は、薬物経済モデルにおけるモデルパラメータの設定に情報を提供できる。マレーシアでの研究では、肺炎球菌結合型ワクチン（PCV）を導入した諸国の監視データを用いて、ワクチン接種のリアルワールドでの影響を推定した⁷⁷⁾。RWD を用いることで、ワクチン接種の間接効果（集団免疫）や血清型置換に関する疫学的推定値を直接導出し、不確実性の高い仮定に依存することなく費用対効果モデルに組み込むことが可能となる。この研究は、ワクチン未接種と比較して費用削減効果があり、マレーシア国民に有益な公衆衛生・経済的影響をもたらすと予測されたことから、保健省が PCV を国家予防接種プログラムに導入する決定を支持する強力な根拠を提供した。

服薬遵守

治療への服薬遵守と継続性は、健康経済分析における考慮事項であり、レジストリ、電子カルテ（EMR）、調査などの RWD から収集可能である。遵守レベルを理解することは重要である。なぜなら遵守率は比較有効性の推定値に影響を与えるからである。遵守しなかった患者から生じる費用と効果は、償還評価対象の治療法の真の費用

対効果を反映していない可能性がある。

アドヒアランス測定法は様々である。一般的に用いられるのは、体液中の薬剤濃度または代謝物の直接測定（例：EMR 内の検査データ）、処方箋再調剤率（クレームデータ、EMR）、臨床医評価／患者自己申告（調査）である。臨床的証拠の直接測定が最も正確ではあるが、侵襲的で費用がかかり、実施にはスタッフと技術が必要であり、患者が検査スケジュールを知っている場合にはバイアスが生じる可能性がある。再処方率を二次的なクレームデータベース分析で測定する手法（例：服薬保有率（MPR））は、一部のアジア諸国（韓国、台湾）で使用されている。

MPR は、特定期間における同一薬剤の全処方分の日数供給量の合計を、当該期間の日数で除した値であり⁷⁸⁾、EMR 内の患者処方箋更新記録から推定される。大規模集団を対象とした研究では有用であるが、服薬行動が処方箋更新と一致することを前提としており、必ずしも真実とは限らない。服薬行動に関する調査手法は、患者の望ましさバイアスの影響を受け、感度と特異性が比較的低い⁷⁹⁾。服薬遵守の理想的な測定法が存在しないことを踏まえ、(a) 遵守の直接測定と (b) MPR を遵守の代用指標として用いる、という多角的測定アプローチが推奨される⁷⁹⁾。

推奨事項：服薬遵守は収集すべき重要なリアルワールドデータである。既存の服薬遵守評価手法には固有の限界があるため、複数の測定手法を組み合わせるアプローチが服薬遵守のより正確な推定値を提供する可能性が高い。

3.3. 収集場所：RWD の情報源と優良実践ガイドライン

RWD は、製品または疾患登録、クレームデータベースや電子カルテ（EMR）などの日常的な行政データセット、健康調査、あるいは日常的に着用するウェアラブル機器や個人追跡デバイスなど、様々な情報源から収集できる。RWD の研究者や利用者は、地域の実情において様々な情報源の利点と限界を慎重に検討すべきである。RWD ソースの利用可能性、アクセス性、品質によって回答可能か否かが決まる潜在的な償還問題点を理解することが極めて重要である。以下では、これらの一般的な RWD の強みと限界、ならびに文献における推奨事項について論じる。多くの場合、政策課題に対する最善の解決策は、複数のソースを統合し各々の強みを活用することである。本ワーキンググループは特定の RWD を他より優先するものではない。

3.3.1. 疾患登録

疾患特異的な登録や、出生・死亡・予防接種記録など公衆衛生に関連するその他の登録は、分析に利用可能な構造化されたデータセットで構成される。これらは自然史の理解、リアルワールドにおける安全性・有効性の評価・モニタリング、医療の質や提供者のパフォーマンス評価、費用対効果分析の入力データとして活用できる。疾病登録は、日常的な臨床判断を反映した前向きデータ収集を伴う。特に希少疾患登録は、患者数が限られているため臨床試験では証拠が容易に入手できないことから、臨床的有効性に関する意思決定に情報を提供する RWD を提供する上で重要な役割を果たす。アジアにおける登録の非網羅的リストは付録 8.1 に記載されている。

データ品質の問題

研究目的のデータ収集に経験のない研究施設では、疾患レジストリにおいてデータ品質が重大な問題となる⁹⁾。例として、マレーシアにおける心不全の疾病コスト推定に ASIAN-Heart Failure (HF) レジストリが使用された事例が挙げられる。著者らは、リソース利用に関する十分な情報を入手する上で課題が生じたと指摘している。その理由は、レジストリの電子データが更新されるたびに薬剤プロファイルが上書きされ、以前に処方された薬剤に関する情報が削除されていたためである⁴⁸⁾。他の事例では、人的資源や資金の制約が重なった不十分なデータ管理が、貴重なデータの損失につながる可能性がある。

レジストリは対象集団の全患者を必ずしも包含しない。例えば、日本の既存がん患者レジストリの一部は自発登録情報のみを対象としており、評価対象集団を完全に代表しているか不明確である。このため、国家レベルの償還決定にこうしたデータを用いる正当性を示すことが困難な場合がある。

表 3.1. レジストリの長所と短所

レジストリの長所	レジストリの短所
• 患者は長期にわたり追跡されることが多く、長期的な転帰の評価が可能となる • ほとんどのレジストリでは、必須の受診回数・評価・処置が極めて少ない。治療パターンは医療提供者や支払者にとつ	• レジストリには、研究目的のデータ収集に経験の浅い研究施設が含まれる場合があり、データ品質に影響を与える • 選択バイアスが生じる可能性がある。特に、レジストリ登録への同意を得られ

て最も関連性の高い日常的な臨床判断を反映している 希少疾患レジストリは、非常に限られた患者集団における特定疾患の記録と理解の深化に寄与する	なかった、あるいは得られなかった患者において⁸⁰⁾、すなわちデータが患者集団全体を網羅していない場合 同一レジストリ内に対照群が存在しない場合があり、症例と対照の選択源における体系的な差異によりバイアスのリスクが高まる
--	---

アジアにおける医薬品償還決定において、レジストリデータはどのように活用されているか？

レジストリ由来の RWD が初期償還決定に活用された成功事例として、帝王切開分娩時の産後出血予防におけるカルベトシンとオキシトシンの費用対効果評価にマレーシア国立産科レジストリが用いられた事例が挙げられる⁸¹⁾。14 の主要病院から提供された登録データは、オキシトシンと比較してカルベトシンの投与が簡便であり、その長時間作用性により追加薬剤の必要性が減少することを確認した。このエビデンスを考慮し、カルベトシンは費用対効果が高いと判断された。

台湾では償還の市販後再評価を実施しており、特に臨床効果の不確実性が高い高コストの抗がん剤（例：C 型肝炎治療の直接作用型抗ウイルス薬（DAA）や各種がん免疫療法薬の管理導入契約）において、アウトカムデータ収集にレジストリが頻繁に活用されている。国民健康保険局（NHIA）の支払・請求データは患者の臨床反応に直接連動している。アジア諸国の中で、台湾は疾患レジストリやその他の国家データベースへのアクセシビリティ政策において特異的である。多くの国家健康データ源を連結する健康福祉データセンター（HWDC）へのアクセスは、研究または業界主導プロジェクトが研究倫理審査委員会（IRB）の事前承認を得た場合に限り、誰でも許可される。データプライバシー保護策として、施設内でのみアクセス可能な匿名化データセットの使用、アクセス前の統計解析構文の審査、データ輸出前の分析結果検証が実施される。

こうした事例があるにもかかわらず、疾病登録へのアクセスはマレーシア、韓国、日本、シンガポールで共通して課題として挙げられている。韓国の国立保健院（NIH）傘下の疾病管理庁（KCDC）は、自機関の CRIS システム（cris.nih.go.kr）で臨床研究の登録を受け付けている。公的資金による研究（KCDC が資金提供する多くの疾病登録を含む）は利用可能だが、研究者が登録を「自身の所有物」と見なすため、大半は

公的ではなく研究者主導と見なされる。したがって疾病登録への公的アクセスは制限され、研究者との個人的な知己関係や NIH/KCDC 内の人脈が求められる可能性がある。日本でも同様の状況が見られ、登録制度は医学団体や関係機関によって実施されているため、研究者所有の性質を持つ。シンガポールの国家登録制度は定期的に集計結果の標準的な公開報告書を作成するが、データが細分化されておらず特定のサブグループや疾患タイプに関する推定値の参考として有用でない場合があるため、償還決定の根拠としての証拠としての利用価値は限定的であることが多い。いくつかの疾病登録制度も異なる公的医療機関に設置されているが、これらは研究者主導であることが多く、病院間や一般市民との間でデータが容易に共有されない。

出生や死亡などの健康関連登録制度は、保健省とは別に管理される場合があり、通常は別途に請求される（例：台湾の内政部やシンガポールの入国管理局）。こうしたデータと患者登録制度とのデータ連携は、非常に大きな課題となり得る。

Box3.3. レジストリ向けデータ収集における優良事例

レジストリデータの収集、クリーニング、監視、報告の方法が、そのデータがレジストリの目標達成に有用となるか否かを決定する。データ収集の品質に関連する重要な要素としては、データ変数の定義方法、データ入力担当者の十分な訓練の有無、収集時のエラー（範囲外値や論理的に矛盾する値）を対象とした検証チェックなどが挙げられる⁷⁵⁾。レジストリは、明確な目的と広範な臨床的知見に基づいて慎重に計画されるべきである。これらのデータ収集、管理、品質保証手順は、レジストリ設立時に詳細なマニュアルで定義すべきであり、事後ではない⁸²⁾。レジストリは、地域のガイドラインや法令（例：シンガポールの疾病国家登録法）への準拠が求められる場合もある。品質保証は、データが事前定義された手順に従って収集され、レジストリの意図した目的に沿う品質基準を満たすことを保証する。重要な点として、特定の要件は多大なコスト影響を及ぼす可能性があるため、品質保証計画策定にはリスクベースアプローチが推奨される⁸²⁾。これは、データの意図された使用においてレジストリの品質に影響を与える可能性が最も高い誤差源や潜在的な過失を特定することに基づくべきである。レジストリのデータ収集と品質保証に関するさらなる推奨事項については以下を参照のこと：

- Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB: 患者転帰評価のためのレジストリ：ユーザーガイド⁸²⁾

- Blommestein HM, Franken MG, Uyl-de Groot CA: 新規抗がん剤の費用対効果に関する意思決定を支援するためのレジストリデータ活用実践ガイド⁷⁵⁾
- 中国実世界エビデンス (ChinaREAL) コンソーシアム: 患者レジストリデータベース構築技術指針 (中国語)⁸³⁾
- シンガポール: 疾病国家登録法⁸⁴⁾
- 日本: 日本におけるレジストリ構築ガイドラインは現在策定中であり、2020 年または 2021 年の公表を予定している。これらのガイドラインは、データの科学的活用方法よりも、プライバシーとデータ共有に関する内容が多い。政府は、レジストリからの RWD を研究目的に利用可能にすることを 5~10 年 (2025~2030 年) 以内に計画している。

Box3.4. 希少疾患レジストリのデータ収集における良好な実践例

希少疾患レジストリは、疾患理解の深化や孤児薬療法の開発支援に有用なツールとなり得るが、患者集団が限られているため特有の課題を抱えている。患者支援団体、支払者、患者、介護者・家族などの関係者からの専門家の意見を収集すべきである⁸²⁾。これには、登録管理者が、データ収集に有意義に貢献する方法や、共有すべき経験や情報の種類について、関係者に効果的に教育することも必要となる。希少疾患レジストリの特有の課題には以下が含まれる:

- 対象疾患の患者数が限られている (発生率が低い、または臨床医が地域で疾患に不慣れなため未診断患者が多いことによる)
- 研究・データ収集計画立案の指針となる疾患情報が限られている。診断基準が複雑または変化中である場合がある
- 疾患特異的な患者報告アウトカム指標が利用できない可能性がある
- 知識の蓄積や治療法の出現に伴い、時間の経過とともに適応・変更が必要となること;
- 治療選択肢が限られていること (希少疾患の 95% には有効な治療法が存在せず)、かつ利用可能な治療法の多くが患者にとって高価であること。

したがって、登録期間を通じて患者・医療提供者の参加と継続的な関与を確保するこ

とが重要であり、データ構造や定義に影響を与える可能性のある問題を特定するため、経過観察率を時間軸に沿って厳密に監視する必要がある。複数の利害関係者が関与する場合、登録管理とデータアクセスに関する明確な方針の策定が推奨される。

3.3.2. クレームデータベース

疾病中心の疾病登録と比較して、クレームデータベースは支払活動から生成されるデータに焦点を当てています。クレームデータベースは、請求・管理データベースとも呼ばれる。これらは、医療提供者が公的（例：台湾の国民健康保険署）または民間保険機関に対して、保険適用サービスの償還を請求するために提出する請求書で構成される。クレームデータは、国民保険制度を有する日本、韓国、台湾などの国・地域において、医療の全過程にわたる全ての患者接触の広範性と包括性により、一般人口を代表し得る RWD 源として特に豊富である。記録される変数とデータタイプには、診断コード・処置コード、診療日・在院日数、調剤データ、臨床データ、患者属性情報などがある。クレームデータの主目的は支払処理であるため、研究者は診療報酬基準や費用効果分析（CEA）の償還データを参照することで特定の診断に対する費用を容易に算定できる⁸⁵⁾。

このデータは比較的構造化されたデータフィールドを有し、臨床的・経済的アウトカムの遡及的分析に適している。これは前向きデータ収集と比較して、比較的短期間かつ低コストで実施可能である⁹⁾。範囲の点では、クレームデータベースは、請求提出が行われている限り、単一患者をケアする全提供者からの利用状況と費用情報のより包括的な見解を捉える傾向がある。例外は、患者ごとに提出された請求を統合しない日本の医療制度である。膨大な過去のデータ量から得られる追加的な利点として、様々な介入の経済的影響を評価するため、稀な事象を経験した患者の転帰をより容易に特定できる点が挙げられる。

データ品質の問題

クレームデータは、支払いを円滑化するために必要な情報のみを保持するよう設計されている。診断、サービス、費用データは必須だが、それ以外の臨床情報は限定的であり、関心のある変数（例：症状、健康状態）を全て収集しているとは限らない。しかし、事後的な請求・クレームデータは、しばしばデータ品質の問題（欠損データ、

意図しない誤コード、意図的な誤コードまたは「過剰コード」)に直面する。また、費用と請求額の区別が不明確な場合も多々あり⁹⁾、クレームデータがサービス提供に用いられた資源の経済的価値を反映せず、独占的状态や買手独占の影響を受ける場合、費用効果分析(CEA)における原価計算としての有用性は限定的となる。保険請求ベースの報告は、提供者によって更新間隔が異なるためデータの遅延が生じ、リアルタイムでの更新は行われない。

表 3.2. クレームデータベースの長所と短所

クレームデータベースの長所	クレームデータベースの短所
- 自己負担医療サービスを除く、対象集団の全医療請求を網羅した包括的な請求記録。資源使用量と費用の測定・推定に有用であり、経済評価に活用可能 - EMR(電子医療記録)よりも構造化・標準化された形式 - 患者と医療サービス間の全相互作用を包括的に把握可能(対照:EMRは提供者固有) - 分析は低コストかつ短期間で実施可能 - クレームデータベースは、患者・集団・人口レベルにおける臨床的・経済的アウトカムの回顧的縦断的・横断的分析に極めて適している - データベースに収録される膨大な人数を背景に、研究者は希少事象を有する患者のアウトカムを特定可能	- クレームデータの更新遅延(リアルタイム更新される電子カルテ(EMR)との比較) - 保険適用範囲の包括性によっては、クレームデータベースの有用性に制限が生じる可能性 - コスト構成要素の詳細な評価が困難な場合があり、費用効果分析(CEA)に関連性がある可能性 - クレームデータベースの遡及的分析の妥当性に関する課題: - 健康アウトカム、健康状態、症状に関する臨床情報の制限(診断・処置など請求関連データのみ捕捉) - データ品質(欠損データ、コーディングエラー) - 分析用クレームデータの入手可能性は行政承認に依存し、一般に公開領域では利用不可 - 多くの国で患者データのプライバシー保護が優先事項。データプライバシーが適切に施行されない場合、アクセスや同意取得に困難が生じる可能性

アジアにおける医薬品償還決定において、クレームデータはどのように活用されているのか？

インドネシアにおける肺炎球菌結合型ワクチン（PCV）10 または PCV13 の国家給付パッケージへの採用可否を判断する経済評価の一環として、費用効果分析（CEA）に使用された全ての国別医療費は、現地の臨床データベースおよびクレームデータベースから取得された⁸⁶⁾。

韓国では、前立腺特異抗原（PSA）検査の費用効用分析（CUA）が実施され、健康保険審査評価院（HIRA）のクレームデータからの現地費用推定値、および HIRA クレームデータ、NCI 中央癌登録、人口動態統計、三次病院検査室のリンクデータからの有効性データが含まれ、現在の機会的スクリーニングと比較して、PSA を国家スクリーニングプログラムに含めることに対する証拠が示された。研究結果は、韓国における国家がん検診プログラムの一環として PSA 検査が費用対効果に乏しいことを示した⁸⁷⁾。

Box3.5. クレームデータベース向けデータ収集における良好な実践例

クレームデータベースは、研究対象集団と対照群が明確に定義・特定され、適切な研究デザインによって扱われる限り、地域の資源使用量と費用を提供する上でも不可欠である^{9,10)}。有効性への脅威を最小限に抑えるための推奨事項は以下の通り：

- 研究デザインと結論がクレームデータベースと整合していること。研究実施前に、クレームデータベースが必須データ要素をどの程度捕捉しているかを調査すべきである¹⁰⁾。特定の診断コードや検査データを必要とする設計はクレームデータベースでは実現不可能である。結論はデータベースの能力を超えるべきではない。
- 比較を含む研究設計の使用。比較群は、対象治療を除き可能な限り類似するように構築される。また、同一患者群における前後比較と異なる患者群におけるコホート比較の両方を実施することは、いずれか単独よりも強力な設計である¹⁰⁾。
- 適切な構成概念の使用。これは概念を、診断コードやその他の基準に依存するクレームデータベースで捕捉可能な変数へ変換することに関連する。クレームデータベース分析は代理変数や構成概念に大きく依存し、方法論が技術的アルゴリズムへどのように変換されるかによって結果が大きく変動する可能性がある。これらの決定は慎重

に文書化され、特定の専門知識を持つ者によって行われるべきである。

参考文献：

- Motheral BR, Fairman KA: 医療保険クレームデータベースを用いたアウトカム研究：理論的根拠、課題、および戦略¹⁰⁾
- Birnbaum H, Cremieux P, Greenberg P, LeLorier J, Ostrander J, Venditti L: 医療保険クレームデータを用いたアウトカム研究および薬物経済学的分析⁸⁸⁾

3.3.3. 電子医療記録（EMR）

クレームデータは広範な範囲とカバレッジを有する一方、EMR はリアルタイム（遅延なし）で生成されるはるかに豊富なデータセットを提供し、迅速な対応を可能にします。EMR には構造化データと非構造化データフィールドが含まれ、臨床診療における患者のリアルタイムな人口統計情報および健康情報（診断、症状、治療、患者の習慣と調査、検査結果、処方箋など）が含まれる。これらのコアデータ要素に加え、EMR には画像データ、病理検査報告書、患者病歴文書などの周辺文書も含まれる。とはいえ、EMR 内の詳細な縦断的データや患者レベルデータは豊富な RWD 源である一方、重要なデータが読み取り可能な形式で保存されていない場合があります、臨床目的で作成された情報を RWE に変換することは困難を伴う。クレームデータベースとは対照的に、EMR は特定の医療機関に依存する傾向があり、その医療機関のサービスを利用する患者に範囲が限定される。

データ品質の問題

研究目的ではなく日常的な臨床ケアで収集される電子医療記録（EMR）データは、しばしば不完全であり、使用前にクリーニングが必要である。データのノイズは、コーディングの不正確さや、時間経過や施設間における命名規則の不一致などによって生じる⁴⁷⁾。同じ患者が異なる医療提供者を訪れ、それらの提供者が相互に情報を共有しない場合、偏ったサンプリングが発生する可能性がある。

表 3.3. EMR の長所と短所

EMR の長所	EMR の短所
- 臨床治療と治療結果に関するリアルタイムデータを生成します。リアルタイムの電子医療記録（EMR）データを評価することで、より迅速な対応（遅延なし）が可能となる - 患者が同じ医療提供者のもとで治療を継続する場合、疾患特異的な症状、患者のバイタルサイン、習慣など、個人レベルでの豊富な縦断的情報を含む	- EMR は病院/医療機関固有のシステムである場合があり、当該医療機関の医療システム外で医療サービスを利用する患者は捕捉されない - 自身のデータにアクセスする上でも物流上の課題が存在する - 重要な非構造化データは機械可読形式でない形式（手書きメモなど）で保存されている可能性がある - 臨床ワークフロー向けの情報を研究目的に適した形式に変換するには、さらなるデータ管理が必要となる

アジアにおける薬剤償還決定において、EMR データはどのように活用されているか？

ブータンでは、EMR からの RWD を用いて、国家予防接種プログラムにロタウイルス（RV）ワクチンを追加することが費用対効果的かどうかを判断するために使用されており、関連する入院および死亡統計はブータンの保健管理情報システム（HMIS）から抽出された⁸⁹⁾。ブータンでは近い将来、サブポスト、プライマリヘルスケアセンターから地区・地域・国立紹介病院に至る全レベルの医療施設に電子患者情報システム（ePIS）を導入する計画もある。政策立案者や研究者は、統合された EMR データを活用し、将来の医療給付パッケージ開発におけるエビデンスに基づく意思決定が可能になると期待されている。

Box3.6. EMR データ収集における良好な実践例

EMR システムの相互運用性には、医療提供者間で使用される多様なシステムや、医療・研究コミュニティが採用する様々な臨床データ標準に関連する実務上の課題が存在する。オープンデータ標準や EMR データ標準化に関する既存の地域要件があれば、これらの課題の一部は解決できる。データ抽出においては、プロトコルで定義されたデータ収集計画が測定「時期」と「方法」（測定のタイミングと手法）を規定すべきである⁹⁰⁾。非構造化 EMR データの信頼性と品質、および分析可能な形式への変

換方法には特に注意を払う必要がある。レジストリと同様に、品質管理計画（例：標準業務手順書）では収集データの検証（例：抽出データの一部を定期的に EMR ソースデータと照合し、正確性・一貫性・完全性・妥当性を確認）を規定すべきである^{90,91)}。償還決定の根拠として EMR データを活用するには、その品質を確実に保証する必要がある。

EMR のデータ収集と品質保証に関する詳細文献：

- ・ 米国 FDA ガイダンス：臨床試験における電子健康記録データの利用⁹⁰⁾
- ・ ChinaREAL コンソーシアム：既存医療データを用いた研究データベース構築技術指針（中国語）⁹²⁾
- ・ EMR データの具体的な検証チェックに関する詳細情報については、以下を参照のこと：
- ・ Duke Margolis RWE Collaborative RWD Quality Working Group（デューク・マーゴリス実世界データ共同研究 リアルワールドデータ品質ワーキンググループ）による検証推奨事項（PCORnet および Sentinel で使用されるデータベースレベルチェックを基に作成）：実世界データの有用性の判断と信頼性の役割⁹¹⁾

3.3.4. 健康調査

人口、世帯、健康調査は、対象コミュニティの標本から健康関連情報を収集するために設計されており、疾病の疫学、健康状態と福祉、医療サービスの利用状況、医療費支出、治療パターンに関する知見を提供できる。厳密な研究デザインにより、調査は RCT の限られた参加者からのデータ収集とは異なり、大規模な集団に関する情報を提供できる。アジアの例としては、罹患率、医療受診行動、医療費支出などの健康関連社会消費に関する全国的なデータを収集するインドの国立サンプル調査局（NSSO）が挙げられる⁹³⁾。これは HTA における費用推定に活用できる。日本では、健康診断データが国民に対して定期的に収集されており、基本的な健康指標や非感染性疾患に関する情報が含まれており、特定の疾患に関する疫学的推定値を導出するために利用することができる。シンガポールでは、国民健康調査（National (Population) Health Surveys）および国民健康監視調査（National Health Surveillance Surveys）が定期的に実施されており、シンガポール住民の健康状態、リスク要因、生活習慣などを追跡し

ている。その他の類似調査には、タイの国民健康診断調査⁹⁴⁾や台湾の国民健康面接調査がある。健康調査には、患者の生活の質に関するデータを収集するために患者に実施される患者報告アウトカム評価ツールが含まれる場合もある。しかしながら、単独のデータソースとして人口健康調査を活用するには、他の RWD データベースとの連携が不可欠であり、その実現が困難な場合がある。初期の保険適用範囲決定や償還決定における健康調査データのその他の制約としては、代表性のある母集団の欠如や特定製品に関する関連データの不足が挙げられる。

データ品質の問題

調査は回答者による主観性や記憶バイアスの影響を受けやすい⁹⁵⁾。

表 3.4. 健康調査の長所と短所

健康調査の長所	健康調査の短所
- 健康調査は通常、対象集団の代表的な個人に関する情報を収集する - 方法論的に厳密であることが可能 - 適切に設計された標本調査により、特定の RCT に参加している者だけでなく、対象集団の全構成員に関する情報を提供できる - 治療法の一般化可能性とその影響、ならびに医療サービスの利用状況と支出に関する独自の知見を提供し得る	- 償還決定の指針となる特定治療法／製品に関する関連データの不足 - 健康調査の妥当性は調査の周期性に依存する。実施頻度が低い場合、データは関連性を欠く可能性がある - 調査は主観性や記憶バイアスの問題の影響を受けやすい - 調査票の配布、回答のフォローアップ、データの集計にはより多くのリソースを要する可能性がある

アジアにおける医薬品償還決定において調査データはどのように活用されているか？

インドでは、政策上の関心事項である「C 型肝炎ウイルス (HCV) 治療において、標準治療に代えて新規汎遺伝子型直接抗ウイルス薬ソフォスブビル/ベルパタスビルを償還すべきか」という問いに答えるため、全国規模の住民ベース調査が活用された⁹⁶⁾。これは、従来の標準治療では HCV 遺伝子型に応じて薬剤選択が行われていたのに対し、ソフォスブビル/ベルパタスビルが遺伝子型に関係なく有効であることに起因す

る。治療開始前の遺伝子型判定の必要性を排除することは、一部の地区では HCV 患者が遺伝子型判定施設を利用できず治療を継続できなかったため、患者の転帰を改善する可能性を秘めていた。本研究の人口統計データは国勢調査データから取得され、自己負担費用は国立標本調査局による 65,932 世帯の標本調査に基づく医療分野の社会消費指標を用いて推計された⁹³⁾。容易に入手可能な統計の有用性にもかかわらず、データの細分化度合いを制御できず、さらに分解できない点が制限要因となった。これは医療調査から償還に関連する RWD を抽出する際の一般的な課題である。HCV 患者の治療効果は、ルーチンプログラムデータの分析に基づいて導出された。著者らは、HCV 患者の治療が費用削減効果をもたらすことを示し、ユニバーサル・ヘルス・カバレッジ (UHC) を目標とする制度では、給付パッケージに HCV 治療を含めることを強く推奨した。第二に、著者らは新薬の普遍的適用による予算への影響は極めて大きい可能性があるものの、臨床的必要性が最も高い肝硬変を伴う HCV 患者に対して初期導入できることを示した。これにより、州レベルだけでなく国家 HCV 対策プログラムにおいても、HCV 治療の標準治療ガイドラインが変更された。

Box3.7. 健康調査を用いたデータ収集における良好な実践例

多様な集団からの調査データ収集を促進する文献で確認された主要因は次の通りである：(a) 研究の重要性に対する認識、(b) 社会的支援とコミュニティを通じた参加の受容性、(c) 交通手段の提供、多言語集団への翻訳、金銭的インセンティブを通じた参加へのアクセス⁹⁷⁾。さらに、以下の情報を文書化することで、健康調査データ収集の厳密性が向上し、倫理的な方法でデータが収集されることが保証される⁹⁸⁾：

- ・潜在的な回答者に対し、どのように、どこで、何度、誰が接触したか？
- ・何人に接触し、そのうち何人が参加に同意したか？
- ・参加に同意した者と拒否した者は、研究で関心のある特性（例：性別、年齢、疾患や治療の特徴（該当する場合）、どのように特定されたか、どこで接触されたか）においてどのように異なっていたか？対象集団および個人の人口統計学的特性・特性に関する十分な情報を提供し、関心のある費用対効果の問いに公正な推定値を提供できるべきである
- ・調査の実施方法？自己記入式（郵送、インターネット、対面）、対面式（コンピュータ補助または紙と鉛筆）、電話インタビューにはそれぞれ長所と短所がある⁹⁷⁾

・回答率は？対象者数に対する有効回答数の割合は、特定の調査手法の結果に対する信頼度を測る最良の指標であり、回答率が高まるほどバイアスの可能性が低減される。

参考資料：

- ・ユーロスタット：健康調査ツールの開発ガイドライン及び採用基準。ユーロスタット 2005 年。ルクセンブルク ⁹⁷⁾
- ・ケリー K、クラーク B、ブラウン V、シツィア J：調査研究の実施と報告における優良事例 ⁹⁸⁾

3.3.5. ウェアラブル機器と個人追跡デバイス

ウェアラブル機器と個人追跡デバイス（モバイル技術、健康アプリを含む）は、個人生成健康データ（PGHD）を収集する。PGHD とは、健康上の懸念に対処するために患者によって作成、記録、または収集される、健康状態および／または健康関連のデータを指す ⁹¹⁾。PGHD は、個人の通常のルーチンや日常生活の中で収集される患者特性や転帰に関する豊富な RWD 源を提供する。例としては、心電図モニタリング用パッチ、活動量監視・睡眠評価用リストバンド型デバイス、持続血糖モニタリング用皮下プローブ付きセンサーなどが挙げられる。PGHD の種類は、自己申告データ、タスクベース測定、能動的センサーデータ、受動的センサーデータに分類できる ⁹¹⁾。

RWD 源は拡大を続け、償還や再評価における新たな活用可能性を提示している。

PGHD 由来 RWD の未開拓の可能性を示す事例として、安静時心拍数と睡眠時間を計測するウェアラブルデバイス「Fitbit」が、米国州レベルでのリアルタイムインフルエンザ監視に有用であることが判明した事例が挙げられる ⁹⁹⁾。5 州の匿名化された Fitbit ユーザーにおいて心拍数上昇と睡眠時間増加が認められた週は、当該州でインフルエンザ様疾患が最も多発した時期と一致する傾向があった。Fitbit データをインフルエンザの強度予測モデルに組み込んだところ、最終モデルと米国疾病予防管理センター（CDC）の実際のインフルエンザ発生率との相関は極めて良好（0.97）であった。

進行中の新型コロナウイルス（COVID-19）パンデミックでは、人間の移動に関する研究により、集計・匿名化された携帯電話の位置情報が疫病の地理的拡散のモデリン

グに有用であることが示されている¹⁰⁰⁾。韓国のスマートフォンアプリ「Corona 100m」やシンガポールの「TraceTogether」など、デジタル接触追跡技術も導入されている¹⁰⁰⁾。

データ品質の問題

こうした進化する技術の将来性は期待されるものの、特に規制や償還の目的でこの方法で収集されたデータの受容については、比較的新しい RWD ソースの精度、有用性、堅牢性を確立する必要がある。

表 3.5. ウェアラブル機器と個人生成健康データの利点と欠点

ウェアラブル機器と個人生成健康データの利点	ウェアラブル機器と個人生成健康データの欠点
- 日常生活における個人の行動から、介入の影響に関する客観的な実世界データを定期的に収集 - 拡張可能なデータ収集と広範な到達範囲 - 参加障壁の低減 - 手動データ収集よりも低いコスト	- 患者がデバイスを着用・充電・同期を継続的に行わない場合のデータの不完全性 - 精度、実用性、堅牢性の確立が必要 - これらのデバイスを所有または装着している者とそうでない者とのデータ一般化可能性 - アプリやセンサーを通じて収集されたデータを保護するための国や州政府による様々な法律の実施（データの出所に関する情報に影響する可能性あり）

アジアにおける医薬品償還決定への PGHD の活用状況は？

世界的に見て、償還決定の根拠として PGHD を活用する事例は依然として稀である。患者のプライバシー保護策の模索や、ウェアラブル機器によるデータ収集に関する追加的な規制承認の必要性が課題となっている。日本では、高齢者の転倒防止を目的としたウェアラブル機器が導入されている¹⁰¹⁾。現時点では民間サービスではあるが、急速に高齢化する日本社会における介護ニーズを踏まえ、介護保険制度を通じた公的償

還の可能性が期待されている。

Box3.8. 個人追跡デバイスを用いたデータ収集における良好な実践例

PGHD は新興分野であり、絶えず増加するデバイス、アプリ、ウェブサイトを通じて膨大なデータ量が収集されている。標準的なデータ定義やフォーマットの欠如、データ検証が主要な課題である。質の高い PGHD データ収集のため、いくつかの推奨事項が提示されている。例えば、プロトコル設計や収集に関する全ての決定には、生物統計学者や関連データ科学者が関与すべきである¹⁰²⁾。研究のエンドポイントに対応できる最小限の必須データのみを収集し、プロトコルにはデータ品質を監視・最適化する戦略を含める必要がある。デバイスやウェアラブル機器は、対象集団における関心概念を測定できる適切な測定特性を備えているべきである。したがって、PGHD 収集に関連するツールの検証・妥当性確認チェックは、内容妥当性、デバイス内・デバイス間の信頼性、同時妥当性、データの反応性、デバイスの使いやすさ、解釈可能性の確立に焦点を当てる¹⁰³⁾。

参考資料：

- ・ 臨床試験変革イニシアチブ (CTTI) モバイル臨床試験プログラム：データ収集と臨床試験改善のためのモバイル技術活用推進¹⁰²⁾
- ・ デューク・マーゴリス RWE 共同研究 RWD 品質ワーキンググループ：実世界データの適用の妥当性と信頼性の役割の決定（第 3 章）⁹¹⁾
- ・ クリティカルパス研究所 電子患者報告アウトカム (ePRO) コンソーシアム：規制上の意思決定におけるウェアラブルデバイスとその測定値の選択および証拠に関する考慮事項¹⁰³⁾

3.3.6. 地域環境における RWD 変数の優先順位付け

アジアの多くの医療システムでは、データ収集を支えるインフラや人的能力の不足、データ収集に対する臨床医・機関・立法面での支援の欠如、品質評価・保証の経験不足といった課題により、RWD 収集が困難となっている。作業部会は、RWE は補足的エビデンスとして考慮されるべきであり、償還決定において臨床試験から得られたエビデンスに取って代わる可能性は低いと合意している。前述のサブセクションでは収

集すべき RWD とその収集場所について論じてきたが、全ての RWD が各地域の状況下で収集可能とは限らないため、データ収集の取り組みは各国の特定の研究ニーズに対応するため、よりの絞ったものとなる可能性が高い。REALISE ワーキンググループに対し、地域・国際データよりも自国で優先的に収集すべき主要なローカル変数について調査を実施した。全体として、不確実性が高い変数や費用対効果の主要な決定要因（コストや疫学データなど）は、通常ローカル環境で収集される。調査結果は表 3.6 に示す。

RWD 変数	Q1. 欧州、米国、およびアジア以外の地域から取得したくない上位 5 つの変数（どの地域固有のデータが受け入れ可能かをお知らせください）	Q2. 欧州、米国、アジアから取得したくない上位 3 変数（どの国別データが最も重要かをお知らせください）
背景因子	IN5, KR, TL	KR, MY, SG, TW3
介入と対照	IN4, JP, MY, TL, TW(I)	TL, TW3(C)
アウトカム – 有効性	MY, SG, TW	
アウトカム – PRO	JP, KR, MY, SG, TL, TW	JP, KR, TL
アウトカム – 安全性	JP, MY, SG, TL, TW	JP
アウトカム – 費用	IN1, KR, TL	IN1, JP, KR, MY, SG, TL, TW1
疫学データ	IN2, KR, SG	IN2, KR, MY, SG, TW2
服薬遵守	IN3, KR, MY	IN3, KR, TW3

注記)

- IN: インド、JP: 日本、KR: 韓国、MY: マレーシア、SG: シンガポール、TL: タイ、TW: 台湾。一部の国は順位付けされた変数で回答しており、国コードの後に数字で示されている。
- 日本では、国際データの使用に関して公式ガイドラインに明確な制限はない。日本では地域を区別せず、他の全ての国を国際データとして扱う。
- 韓国では、上位 5 カ国すべてが必要であるため、上位 3 カ国に削減できない。
- シンガポールでは、地域/国際データが現地の状況に一般化可能と判断される場合、

シンガポールの HTA 情報として受け入れられる。現地データ収集は義務付けられておらず、患者数が少ないため企業が現地データを収集するインセンティブが限られていることから、現地費用を除きほとんどのケースで不要である。現地比較対象は試験内の比較対象と異なる可能性があるため、間接比較が必要となる場合がある。現地の疫学データ／薬剤使用パターン等は、臨床試験の妥当性を検証し現地環境への一般化可能性を示すため、HTA 機関（ACE）が収集することがある。

- タイでは、入手可能な場合、現地データが優先される。例外あり。

3.3.7. 主要な RWD タイプの情報源

表 3.7 は、一般的な RWD タイプ（3.2）とその情報源（3.3）の関連性をまとめたものである。関心のある読者のために、アジアで利用可能なリアルワールドデータソースの一覧を付録 8.1 に提供する。

表 3.7. 一般的な RWD タイプに対する RWD 情報源。網掛け部分は、特定の RWD タイプに使用可能な情報源を示す。

何？RWD の種類（3.2）	どこ？データ源（3.3）				
	疾患とその他のレジストリ	クレームデータベース	健康調査	電子医療記録	ウェアラブル機器と個人追跡デバイス
背景因子	IN, JP, MY, SG, TH, TW	IN, JP, KR, MY, SG, TH, TW	IN, JP, KR, MY, SG, TH, TW	IN, JP, MY, SG, TH, TW	IN, JP, MY, SG, TW
介入と対照	IN, JP, KR, MY, SG, TH, TW	IN, JP, KR, MY, SG, TH, TW	TH	IN, JP, KR, MY, SG, TH, TW	IN, JP, MY, SG, TW
アウトカム – 有効性	IN, JP, KR, MY, SG, TH, TW	IN, JP, KR, MY, SG, TH, TW	TH	IN, JP, KR, MY, SG, TH, TW	IN, JP, MY, SG, TW
アウトカム –	IN, JP, KR,		IN, JP, KR,	TH	IN, JP,

PRO	MY, SG, TH, TW		MY, SG, TH, TW		MY, SG, TW
アウトカム – 安全性	IN, JP, KR, MY, SG, TH, TW	IN, KR, MY, SG, TH, TW	TH	IN, JP, KR, MY, SG, TH, TW	TW
アウトカム – 費用		IN, JP, KR, MY, SG, TH, TW	KR, TH	IN, JP, KR, MY, SG, TW	
疫学データ	IN, JP, KR, MY, SG, TH, TW	IN, JP, KR, MY, SG, TH, TW	IN, JP, KR, MY, SG, TH, TW	IN, JP, KR, MY, SG, TH, TW	TW
服薬遵守	TH, TW	IN, JP, KR, MY, SG, TH, TW	IN, JP, KR, MY, SG, TH	IN, JP, KR, MY, SG, TH, TW	IN, JP, MY, SG, TW

注記)

- IN: インド、JP: 日本、KR: 韓国、MY: マレーシア、SG: シンガポール、TH: タイ、TW: 台湾。
- タイでは、上記は RWD の一般的な情報源に過ぎない。クレームデータに加え、データベースには他の種類の行政データベース（例：特別な健康増進・予防データベース、慢性疾患データベース）が含まれる場合がある。

3.4. 収集方法：研究デザインと優良実践ガイドライン

RWD を収集し RWE を生成するには、様々な研究デザインが用いられる。アジアの研究者は、利用可能なデータと手持ちの資源を考慮し、償還に関する疑問に対して十分なエビデンスを生成するのに最適な研究デザインを検討しなければならない。基本的な設計要素としては、例えば、既存の RWD 情報源へのアクセス可能性と完全性、および研究課題に資するデータを収集できる時間の制約に基づいて決定される、前向き研究か後ろ向き研究かの選択などが挙げられる。本ワーキンググループは特定の研究デザインを推奨せず、必要なデータに基づいて研究デザインを選択すべきであると助言する。

3.4.1. 観察研究（コホート研究、症例対照研究、症例シリーズ）

観察研究は現在、RWE の最も一般的な情報源であり、実用的な臨床試験や単群試験と
いった代替データ収集方法が HTA の意思決定に活用されるようになる今後数年間
も、その地位を維持する可能性が高い。観察研究デザインは、関心のある曝露変数と
アウトカム変数の自然な関係を通じて、介入の効果を観察する。前向き観察研究デザ
インは対象者を将来に向けて追跡し、時間軸に沿って進行する。これは曝露とアウト
カムの時間的關係についてより確かな知見が必要な場合に適している。後ろ向き研究
デザインは、研究期間が既に終了している日常的に収集された既存データベースに依
存し、より長い時間枠を必要とする研究課題に適している。このような後ろ向き調査
は既存データを利用することで迅速かつ低コストに実施可能だが、前向き研究の特徴
である変数の制御が不十分な場合がある。

Box3.9. 観察研究の適切な実施と報告に関する指針

地域の RWE を得るための観察研究の適切性は、研究課題、理論と知識の現状、有効
な測定ツールの可用性、およびデータの提案された用途によって決まる。観察研究の
基準は、観察研究の設計と実施に焦点を当てており、具体的には(a)十分な標本サイズ
を確保すること、(b)選択バイアスを回避すること、(c) 曝露とアウトカムを正確か
つ信頼性高く測定すること、(d) 設計段階で交絡因子の制御を考慮すること、(e) 適
切な解析計画を立てること^{49,104)}。研究の実施に加え、観察研究のより優れた透明性の
高い報告も推奨され、公表されたエビデンスを意思決定に活用できるようにする。交
絡、バイアス、欠測データ、および地域的文脈への一般化可能性については、研究結
果の誤った適用につながる可能性があるため、透明性を確保することが極めて重要で
ある。

観察研究の設計と実施に関する公表済み基準の詳細については以下を参照のこと：

- STRATOS イニシアチブ：観察研究のための分析的思考の強化¹⁰⁴⁾
- 医療研究品質庁（AHRQ）：観察的比較有効性研究のためのプロトコル開発¹⁰⁵⁾
- 比較有効性研究協力体制（Comparative Effectiveness Research Collaborative）：観察
研究評価質問票¹⁰⁶⁾
- 欧州薬物疫学・薬物監視センターネットワーク（ENCePP）：研究プロトコルチェッ

クリスト¹⁰⁷⁾

- ENCePP：薬物疫学における方法論的基準ガイド¹⁰⁸⁾
- 米国 FDA：業界向けガイダンス「適正薬物監視実践と薬物疫学的評価」¹⁰⁹⁾
 - 比較有効性研究のための良質な研究（GRACE）チェックリストと原則^{110,111)}
- ISPOR データベース後方視的研究のための良質な研究実践タスクフォース：報告書（第 I 部、第 II 部、第 III 部）¹¹²⁻¹¹⁴⁾、 データベース後方視的研究のためのチェックリスト¹¹⁵⁾、 比較有効性を評価するための前向き観察研究¹¹⁶⁾
- 患者中心アウトカム研究機構（PCORI）：方法論基準¹¹⁷⁾
- ChinaREAL コンソーシアム：リアルワールドデータを用いた治療アウトカム評価のための観察研究設計に関する技術的ガイダンス（中国語）¹¹⁸⁾
- STROBE：疫学における観察研究の報告の強化¹¹⁹⁾
- RECORD：日常的に収集された健康データを用いた研究の報告基準¹²⁰⁾ RECORD は、日常的に収集された健康データに特化した報告項目を含めるため、STROBE の拡張として作成された。

3.4.2. 実用的な臨床試験

地域評価に必要な RWD が入手不可能であり、従来の RCT の実施が非現実的であるか、あるいは望ましいエビデンス生成に最適ではないと予想される場合、研究デザインの決定において実用的な臨床試験（PrCT）が選択肢として浮上する可能性がある。これらのデザインでは、日常的な臨床ケアの中で実施される研究において、無作為化は重要な設計要素として維持される。観察研究とは異なり、PrCT は介入研究である。ただし、参加者の選択基準に関しては従来試験よりも制限が少なく、対象集団が地域医療現場で介入を受ける可能性の高い対象集団をより代表するように設計される。中国におけるダヴィンチ手術ロボットシステムの HTA は、公衆の関心を集めた評価事例であり、PrCT が償還決定においてもたらしうる進歩の可能性を示している（Box3.10）。

関心が高まっているにもかかわらず、PrCT を用いた RWD の生成には限界がある。特に、患者の治療を担当する医師を盲検化することが不可能な場合、無作為化や盲検化

が困難となる。さらに、盲検化には運用上の複雑さが伴い、PrCT の実用性を損ない、コスト増を招く可能性がある。

Box 3.10. アジアにおける PrCT の事例：中国におけるダヴィンチ手術ロボットシステムの HTA

2010 年から 2015 年にかけて、中国国内の 30 の三次公立病院に 34 台のダヴィンチ手術ロボットが購入・設置された。状況に応じたエビデンスを生成し、さらなる投資を支援するため、国家衛生・計画出産委員会は、公立病院におけるこの技術の実際の使用に焦点を当てた、ダヴィンチ手術ロボットの HTA を委託しました。121 中部および東部地域の 9 つの公立病院からの RWD に基づいて、完全な HTA が実施されました。著者らは、ダヴィンチ支援前立腺切除術（427 例対 421 例）および子宮摘出術（247 例対 105 例）の費用対効果を標準的な腹腔鏡手術と比較評価するコホート研究を設計し、公立病院が現地の状況において費用対効果があることを実証するさらなる証拠を収集することを義務付ける前に、ダヴィンチロボットを大量に調達すべきではないと結論付けた。

Box3.11. 実践的ランダム化臨床試験（PrCT）の実施における良好な実践例

実践的ランダム化臨床試験（PrCT）は、治療法が「現実世界の環境」において、異質な「現実世界の集団」の中でどのように作用するかという重要な疑問に答えるために実施される。したがって、研究設計段階では、PrCT の結果の一般化可能性を最適化するために、異質な患者集団をどのように特定すべきかについて考慮すべきである。包含基準と除外基準は最小限にすべきである¹²²⁾。また、PrCT の実施環境は研究施設ではなく日常的な臨床医療現場を代表すべきであり、長期的な参加率を向上させる戦略の一つとして、研究施設をプロトコル開発に参画させる方法が挙げられる¹²³⁾。適切な対照群はプラセボ群ではなく標準治療群とすべきである。最後に、PrCT で捕捉されるアウトカムは、日常診療において患者と医師が情報に基づいた意思決定を行うために必要な情報を反映し、患者にとって高い関連性を持つべきである。一つの選択肢は、EMR からの直接抽出によって関連アウトカムを収集することである。倫理的理由（例：薬剤対手術比較における偽手術の実施）により盲検化の実施が困難な場合や、他のケースでは非現実的な場合（例：患者管理を行う臨床医の盲検化）もある。

患者または研究者が盲検化できない場合、以下の戦略が推奨される：(a) 客観的（主観的でない）エンドポイントのみを選択する、(b) イベントまたはアウトカムベースのエンドポイントを使用する場合、盲検化された医療専門家による判定を実施する、(c) 統計担当者または解析担当者は、試験実施状況およびそれ以降の情報に対して可能な限り長期間盲検化される¹²⁴⁾。

PrCT における良好な実践に関する詳細な文献は以下の通り：

- Gamerman V, Cai T, Elsäßer A: 実用的な無作為化臨床試験：ベストプラクティスと統計的ガイダンス¹²⁴⁾
- GetReal ワークパッケージ 3：実用的な試験とリアルワールドエビデンス、Journal of Clinical Epidemiology 1-8 誌に掲載された論文¹²⁵⁾
- Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M et al.: 目的適合試験設計のための PRagmatic-Explanatory Continuum Indicator Summary 2 (PRECIS-2) ツール¹²⁶⁾
- ChinaREAL Consortium: 実用的なランダム化比較試験のための技術的ガイダンス¹²⁷⁾
- Ford I, Norrie J: 臨床試験の変容する姿 - 実用的な試験¹²⁸⁾

3.4.3. 単群試験

薬剤開発の初期段階である場合や、評価対象疾患の希少性により患者集団が限られている場合など、対照群を維持することが困難な場合がある。単群試験の解決策の一つは、RWD を用いた外部対照群、いわゆる合成対照群の構築である¹²⁹⁾。合成対照群では、同一適応症の過去の患者データから、適格基準を満たし、統計的に現在の試験群とベースライン特性が一致する患者を慎重に選択する。これには、明確に定義された自然経過と、共変量が豊富な外部対照 RWD データセットが必要である。

単群試験は HTA よりも規制目的でより多く用いられる。韓国では安全性以外の用途での単群試験は推奨されていない。米国では、精密がん治療薬が早期段階の単群試験のエビデンスに基づき迅速承認を受けている¹³⁰⁾。概念実証研究では、こうした外部

対照群が RCT における標準治療群をどの程度再現できるかを評価し、進行性非小細胞肺癌（aNSCLC）の RCT 結果は、比較対象として EMR から生成された外部対照群を代用することで近似可能であることを示した¹³⁰⁾。したがって、特定の状況下では、精選された EMR データが単群試験において有意義な比較対象となり得る。

単群試験の別の用途は希少疾患である。例として、多くのてんかん状態、特に小児に影響を与えるものは、高いアンメットメディカルニーズを有する希少疾患と見なされている¹³¹⁾。抗てんかん薬の単剤療法開発の歴史において、米国 FDA はプラセボ対照を要求した。これは発作による傷害リスクのため倫理的に問題があると見なされた。2006 年、FDA は最終的にプラセボ対照群に代わる外部対照群の使用を許可し、それ以降、複数の抗てんかん薬が単一群試験デザインを用いて評価されてきた^{132, 133)}。

Box3.12. 事例研究：台湾の国民健康保険研究データベース

台湾の国民健康保険（NHI）研究データベースは、2,300 万人以上の住民（人口の 99.9%）をカバーし、世界最大級の全国人口データベースの一つである。1995 年、政府は国民皆保険を実現するため、単一支払者による国民健康保険制度を設立した^{134, 135)}。この制度の請求データは「国民健康保険研究データベース（NHIRD）」として公開されており、2000 年以降のすべての外来診療部門および入院医療現場のデータが含まれている。一部の市民団体は、データプライバシー上の懸念から厚生労働省による NHIRD の利用に対して訴訟を起こしており、これを受けて健康福祉データセンター（HWDC）が設置され、健康データの保護がさらに強化された。HWDC は NHIRD やその他の健康関連データベースを一元管理するデータリポジトリである。登録情報の相互連結は包括的であり、全国調査とも連携している。研究者も政府も、リアルワールドの健康データが医学研究における実用的なツールとして有用であることを認識している。研究または産業界が支援するプロジェクトが、事前機関審査委員会（IRB）の承認を得た場合に限り、誰でもアクセス権を付与される¹³⁵⁾。データプライバシー保護策として、施設内でのみアクセス可能な匿名化データセットの使用、アクセス前の統計分析構文の審査、データ公開前の分析結果の検証が実施されている。現在までに、NHIRD データの侵害や漏洩は確認されていない¹³⁴⁾。

3.5. 誰から収集すべきか？国別適応におけるガバナンスと説明責任の考慮事項

多くの国における RWD 収集の課題は、研究デザインやデータ品質を超えた問題を含む。データセキュリティ、対象集団やデータベース所有者からの許可、複数の利害関係者に関わるアクセスとリンクの問題も関連する。台湾のデータベースの広範性と品質は多様な研究課題に対応可能だが、個人情報利用に賛同しない者も存在する

(Box3.12) データプライバシーへの懸念から、健康データの保護をさらに強化するため、健康福祉データセンター (HWDC) が設立された^{134,135)}。台湾の患者はデータベースへの登録を拒否できず、この要件は現在見直し中である。これは、プライバシー保護法の基準と施行が国によって異なることを認識する必要性を強く示唆している。韓国はアジアで最も強力なデータプライバシー法を有し、個人の画像や音声も対象とし、健康データの連結は禁止されるか政府の業務目的に限定される。他の国々はオプトイン方式の健康記録システムを好む場合がある。

RWD データの利用・共有・再利用に関する決定は複雑で、価値観が絡み合っている。関心のある個人は、さらなる検討のために「健康・研究におけるビッグデータ倫理枠組み（以下『枠組み』）」を参照できる。SHAPES イニシアチブ¹³⁶⁾が開発した本枠組みは、医療介入に関するエビデンス創出のための RWD 利用を含む、ビッグデータ活用に関連する意思決定の基盤となる倫理的考察を記述している¹³⁷⁾。ビッグデータ利用に関連する実質的・手続き的価値の体系を明確化・記述することで、意思決定者が考慮すべき基盤的価値を特定する支援を目的とする。本フレームワークのその他の主要構成要素は以下の通り：

- フレームワークを用いた意思決定に影響を与える 3 つの広範な考慮事項の明確化：個人の尊重、社会的受容性、脆弱性と権力に関する課題
- 意思決定過程における利用者の思考を導くことを目的とした 6 段階の審議的均衡プロセス。最も困難な側面は、相互に矛盾する価値を秤にかけ、合意形成に至る意思決定を行うことである。

ガバナンスと倫理に関する問題は文脈依存性が高いため、作業部会はデータ収集に関する提言を地域に適応させる際に、以下の質問の検討を推奨している¹³⁸⁾：

- どのステークホルダーがどの RWD ソースの収集に責任を負うか？
- RWD 収集の費用は誰が負担するのか？
- RWD の管理とアクセス制御は誰が担当するのか？

- 研究実施の倫理を承認するのは誰であり、RWD のプライバシーを保護するのは誰か？
- RWD にアクセスできるのは誰か？
- 償還および再評価の目的で自分の医療記録が使用されることについて、一般の人々はどのように考えているか？
- 研究目的でこれらのデータへのアクセスを許可しない場合、どのような影響があるか？

3.6. 結論：RWD 収集改善のための一般的な推奨事項

3.6.1. ソース間の RWD 変数の標準化

RWD 変数の収集改善と標準化の可能性は、償還決定における RWE のさらなる応用を促進する。レジストリ、EMR ベンダー、医療提供者間で RWD の形式、完全性、品質は大きく異なる可能性があり、適切なキュレーションと検証が必要である。マレーシアでは、保健省が 1996 年に遠隔医療青写真を策定し、国内の医療情報管理を促進し医療情報を標準化するため、国家医療データ辞書（National Health Data Dictionary）を確立した。その用語体系は共通言語を提供し、専門分野や医療現場を横断した臨床データの一貫した索引付け、保存、検索、集計を可能にする。その後、2010 年に開始されたマレーシア保健データウェアハウスプロジェクトは、多様なソースからの保健データを標準化・統合するプラットフォームとして機能し、医療システムの効率的な管理、監視情報の提供に加え、研究のための貴重なデータ源を提供している。本プロジェクトは 2019 年に ICT 戦略計画に統合された。台湾では、異なる病院間の EMR（電子医療記録）交換を促進し、薬剤や検査の重複を回避するため、EMR ゲートウェイとして EMR 交換センター（EEC）を設置した。EMR 交換には患者のインフォームドコンセントが必要である。2015 年末までに、80%以上の病院・診療所が EEC 経由で EMR 交換サービスを提供している。

特定の疾患領域内で、関連するデータフィールドの取得を規定する共通データモデルを導入することで、提供者やデータベースを横断したデータ取得の広範な一貫性を確立できる。その一例が ASCO の CancerLinQ であり、国立癌研究所（NCI）メタテソーラスやその他の用語集を活用している¹³⁹⁾。CancerLinQ は直接フィードによる

EMR データを集約し、一連の変換処理を経て EMR システム間でデータ要素を標準化する¹⁴⁰⁾。台湾もまた、診療記録、退院サマリー、手術記録、病理検査、検査データ、血液検査、医療画像などから臨床健康情報を収集するための共通データモデルを構築している。EEC と共通データモデルは EMR 交換のプラットフォームとして使用され、RWD の直接的な情報源とはならない。アジアでは、全国規模の EMR システム導入を計画中の国々（例：ブータン、中国）において、RWD の国家標準化は重要な検討事項となり得る。

3.6.2. データ収集の費用対効果の評価

エビデンスには費用がかかる。資源が限られた環境では、取り組みに割く資源が価値あるものとなるか否かが常に懸念される。追加情報の収集による利益が費用を上回ると期待できるよう、RWD の優先順位付けが必要である。データが断片化・不完全になりがちなアジアの環境では、新規レジストリ（またはその他のデータ）の関連性と収集負担のバランスを取る必要がある。「情報価値（VOI）分析」の枠組みは、いつ、どのような種類のデータを収集すべきかに関する意思決定の一つのアプローチを提供する（タイにおけるカバレッジ決定のための VOI 分析の例については Box3.13 を参照）⁷⁶⁾。意思決定分析と VOI 分析は、介入策を採用すべきか、その判断をさらに裏付ける追加的証拠収集に価値があるか、収集すべき最も価値の高い情報の種類について情報を提供する。この分析では、新たな証拠が誤りの可能性を低減することで期待される便益をどの程度向上させるかを評価し、その改善効果を情報のコストと比較する⁹⁾。

Box3.13. VOI 分析の例：

タイにおける末期腎疾患の保険適用決定における緩和ケア管理と腹膜透析・血液透析の完全情報の期待価値 Teerawattananon らによる研究は、国民健康保険制度における腹膜透析（PD）または血液透析（HD）の保険適用を含める費用対効果を検証した¹⁴¹⁾。結果から、政府は透析サービスを保険適用すべきではないことが示された。ただし、社会的な支払い意思額が、医療経済委員会が推奨する水準（QALY 当たり 700-750,000 バーツ）の 3 倍以上に増加する場合は例外である。代替治療法の入力パラメータに不確実性がある中、図 3.1 は 50 歳患者に対する誤った決定による機会損失の期待値を示している。年間 1 万件の新規 ESRD 症例を 10 年間治療する場合の完全情報期待価値（EVPI）は、QALY 当たり 65 万バーツの上限比率で最高値（2600 億バー

ツ)を示した。本研究では、選択したパラメータに関する追加情報を得る価値（部分 EVPI）を検討することで、入力パラメータの不確実性の影響も調査した（図 3.2）。パラメータの中で、腹膜透析（PD）と血液透析（HD）のコストが最も高い部分 EVPI を示した。

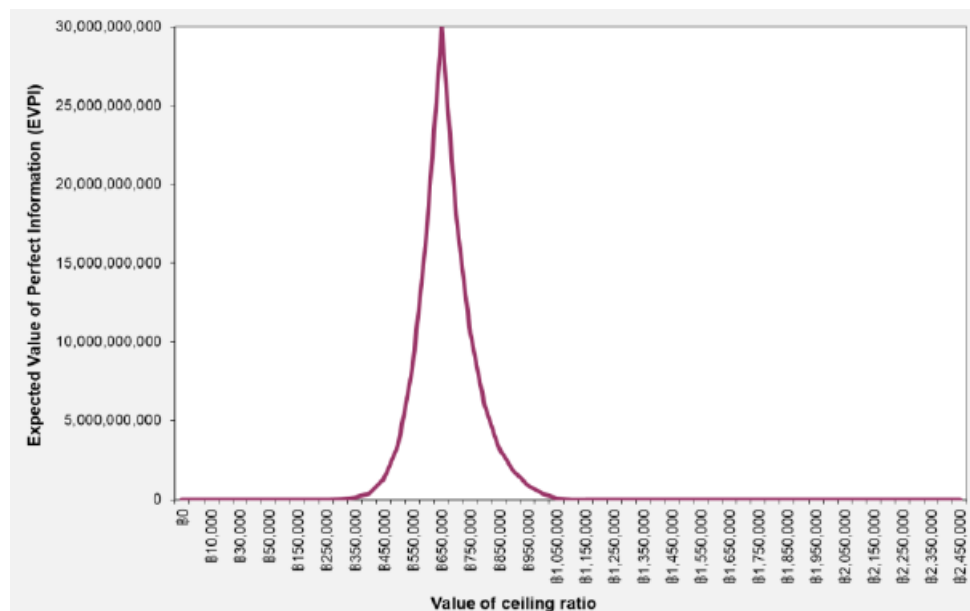


図 3.1. 50 歳年齢層を用いたモデルの人口 EVPI

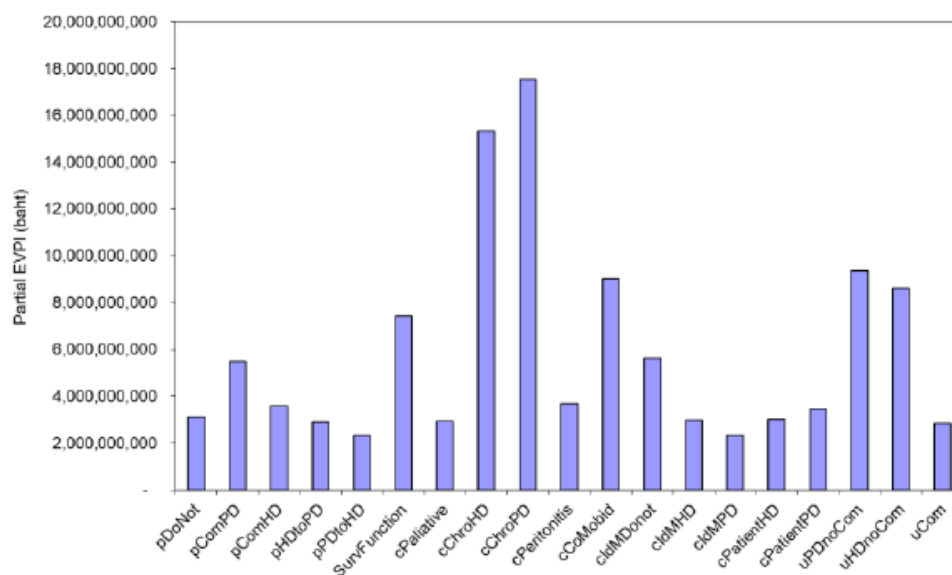


図 3.2. 入力パラメータに対する EVPI。cChroHD：HD の医療費、cChroPD：PD の費用

3.6.3. RWD の質的捕捉に向けたインセンティブの構築

医師やその他の医療提供者、医療システム、支払者、患者が RWD および RWE の開発・活用に積極的に関与するステークホルダーとなるよう、インセンティブを構築する必要がある 142)。これには以下が含まれる：EMR で正確なデータが捕捉された場合、公的・民間保険支払者による償還請求の迅速な処理に対する金銭的インセンティブ¹⁴³⁾、病院が検査結果を効率的に提出した場合、患者アウトカム報告、研究用 RWD 提供、成果に基づく支払い方式のさらなる採用に対する報酬などである。韓国では、公的臨床研究資金を実用的な臨床試験／前向きコホート／後ろ向きコホート等の RWE 収集に活用できる。NECA（韓国）は公的視点に資する外部臨床研究に対し、年間 2000 万米ドルの研究資金を管理している。

非金銭的インセンティブには、RWD が研究ニーズを満たし、収集者にとって明確な価値を持つことを保証することが含まれる。RWD 収集の負担は、収集に必要な意味のある要素を選択し、ワークフローに容易に統合できるようにすることで軽減すべきである。これにより、診療現場における時間とリソースの制約によるエラーを減らせる。臨床医は、収集された RWD が患者利益と臨床ケア提供に重要であることを確信しなければならない。

3.6.4. RWE に関連する研究デザイン（観察研究、臨床試験）の信頼性向上

観察研究アプローチは信頼性に欠けると見なされることが多いが、研究者はより慎重な姿勢をもってこうした懸念を克服し、こうした研究全体の厳密性を高めることができる。適切な報告慣行のためのチェックリストの使用（例：3.4.1 の観察研究向け STROBE、RECORD）が強く推奨されており、完成したチェックリストの提出は、原稿を検証するために一部のジャーナルで現在要求されている。信頼性を高めるもう一つの方法は、リアルワールド研究の詳細なプロトコルを、公開のオンラインリポジトリ（臨床試験の場合のように ClinicalTrials.gov 上で）で公開することである。これにより研究者は、研究開始前に研究対象集団、曝露変数とアウトカム変数、その他の主要共変量、および採用される解析計画を確認できる。また、研究過程での判断が恣意的でないこと、結果を導くためにデータマイニングが行われていないことを保証することで、研究結果の妥当性を高めることができる⁴⁾。特に比較有効性に関する仮説を正式に検証する RWD 研究については、RWE の透明性と信頼性を高めるため、ISPOR と ISPE の合同タスクフォースにより研究登録が提案されている²⁾。公開記録は慎重な審議と説明責任を促す。一部の観察研究は ClinicalTrials.gov に登録されてい

るが、同サイトが RCT 向けに設計されているため困難を伴う⁴⁾。国際的なアクセスが可能な RWE 関連研究デザイン専用のオンラインリポジトリを設立する提案がなされている。包括的な公開プロトコルは再現性を可能にし、異なるデータや分析手法から類似の結論が導かれることを許容する。

3.6.5. 患者のデータプライバシー保護と公共財としての RWD のバランス

患者の医療記録を公共財として扱うあらゆる検討は、個人データの安全性とセキュリティに疑問を投げかける。アジア諸国におけるデータプライバシー法の施行状況は様々であり、韓国ではリアルワールド研究ごとに個々の患者同意を要求する一方、台湾やシンガポールでは非識別化・匿名化された患者データの使用が許可されている。日本はデータ共有に関して極めて保守的であるため、研究者や政策立案者とデータを共有する前の匿名化プロセス（例：共有前に必要なレジストリデータの分解度合い）は重大な懸念事項である。各国は自国のガイドラインを遵守すると同時に、RWD へのアクセスと適切なデータ保護の確保という相反する要件の間で妥協点を見出すため、両者の緊張関係について活発な議論を促進すべきである。ブロックチェーン技術を活用すれば、患者同意を一度のみ取得する仕組みの構築が可能となる。韓国では 2012 年に個人情報保護法が制定され、データの連結は禁止されているが、政府機関が業務目的で限定的なデータを連結することは認められている¹⁴⁴⁾。韓国では、研究者や産業界が匿名化されたサンプル請求データセットを購入できるようにすること、および病院から生成された非識別化健康データの利用に柔軟性を認める個人情報保護法の改正により、このデータプライバシーの課題が緩和されている。また、特定の研究や政策課題に必要な主要情報を再現した合成データセットを作成するために、マスキング技術を適用することも可能である¹⁴⁵⁾。米国医療保険・医療補助サービスセンター（CMS）データ起業家向け合成公共利用ファイル（DE-SynPUF）は、実際の患者データを反映しつつ患者の身元を保護する形式で提供される合成請求データベースの一例であり、請求データの適切な利用方法を個人に訓練するために使用できる¹⁴⁵⁾。

テーマ 2「RWD 収集」に関する提言の概要は以下の通りである：

Box3.14. 償還決定のための RWD 収集に関する推奨事項

償還決定のために収集すべき RWD に関する推奨事項：

1. アジア諸国における病歴／病状および診療慣行の差異を説明する患者変数を収集し、異なる環境下での患者集団および所見の比較可能性を判断する
2. 介入の最適投与量、治療期間、効果減衰、中止率に関する RWD を収集する
3. 個人レベルの RWD が入手可能になった段階で、試験の有効性データを再検証し、試験結果が実際に患者にとって臨床的に意味のある改善につながるかを評価する
4. 可能な限り PRO（患者報告アウトカム）を収集する。データ収集に伴う潜在的な物流的障壁は、HTA 機関と学術部門または臨床医との連携強化によって克服できる可能性がある
5. 行政請求データや電子医療記録などの RWD を日常的に活用し（受動的報告ではなく）、市販後調査における重要な安全性シグナルを積極的に特定する
6. 収集するコスト項目の妥当性を、データ収集の負担と研究の視点（例：社会的、公的医療保険者）に関連付けて検討する。全てのコストを含める必要はないが、特定の研究コスト項目を含めるか除外するかについては十分な根拠を示すべきである
7. どの国の状況においても、公的・私的資金源の混合構成を考慮すること。これは、HTA 研究またはそれを情報源とする研究の視点に応じて、どの費用を含めるかを決定する上で、アジアにおいて重要な意味を持つ可能性がある。
8. 既存の服薬遵守評価手法には固有の限界があるため、服薬遵守をより正確に推定するために、複数の測定手法を用いた服薬遵守データを収集する。

収集場所に関する推奨事項：

1. 製品または疾患登録、請求データベース、電子カルテ（EMR）、健康調査、日常的なウェアラブル機器や個人追跡デバイスの利用など、地域状況における各種情報源の利点と限界を慎重に検討する。
2. RWD 情報源の利用可能性、アクセス性、品質によって回答可能／不可能な潜在的な償還に関する疑問点を把握する。ソースの統合や各ソースの強みを活用する必要性が生じる可能性がある。

収集方法に関する推奨事項：

1. 研究デザインの選択（観察研究、実用的な臨床試験）を決定する際には、現地の RWD ソースへのアクセス性と完全性、および研究課題に資するデータ収集に利用で

きる時間を考慮する。主要な RCT を超えて十分な期間の RWD 収集を行い、長期的な安全性および有効性のアウトカムを捕捉できるようにする。

収集対象者に関する推奨事項：

1. 現地の状況におけるデータガバナンスと説明責任を考慮する（例：RWD 収集の責任主体、収集費用の負担者、RWD へのアクセス管理・統制者、データアクセス権限者）

RWD 収集プロセスの改善に関する推奨事項：

1. データソース間で RWD 変数を標準化する
2. データ収集の費用対効果を評価する
3. RWD の質の高い収集に向けたインセンティブを構築する
4. RWE 関連研究デザインの信頼性を高める
5. 患者データプライバシー保護と公共財としての RWD のバランスを取る

4 テーマ 3：RWD から RWE へ

HTA における経済評価での RWD 活用のための統計的アプローチ

4.1. 導入とセクションの概要

本ガイダンス文書の前のテーマでは、RWD の異なる種類、可能なデータソース、収集方法について論じている。本セクションはテーマ 2 の内容を基盤とし、RWD の限界を特定し、HTA の文脈における経済評価に RWD を分析する手法を強調することで、医療分野における広範な意思決定に用いられる RWE の質向上を目指す。経済評価と HTA の区別をここで明示するのは、HTA が新規医療技術の臨床的・経済的価値評価を超えた広範な範囲を扱うためである。HTA には統計的手法を用いない、医療技術の社会的・分配的・組織的・倫理的問題も含まれる。とはいえ、RWD は経済評価への入力だけでなく、対象集団の特定、トピック優先順位付けのための発生率・有病率推定、潜在的利用度測定のための服薬遵守情報活用など、広範な HTA において多様な用途を持つことを強調すべきである。

複数の HTA ガイドラインは、RWD 利用から生じうる潜在的バイアスを認識している。本節で論じる手法は、特に治療効果の推定において、患者の無作為化不足、比較可能性の欠如、欠測データといった RWD の限界に対処するために活用できる。したがって、リアルワールドデータ源から得られた情報を経済評価やあらゆる分析に活用する際には、潜在的バイアスを十分に理解することが不可欠である。

本テーマの目的は前述の通り二点である：1) RWD の限界を特定するための指針を提供すること、2) これらの限界に対処する統計的手法を議論すること。本テーマの対象読者は、HTA 機関や意思決定者向けにエビデンス提出資料を作成するアナリストや研究者であるが、手法は非専門的な言語で要約され、関連する事例によって補足されている。これにより、提出資料のエビデンス生成に用いられる技術に関心を持つ政策立案者や医療専門家など、他の知識利用者にも容易に理解できるようになっている。

観察研究の利用と報告を改善するための様々な統計手法、ツール、研究デザインに関する文献は豊富にある。本章ではそれらの多くを引用し、関連文献へのリンクを掲載してさらに読み進められるようにしている。また、経済評価や HTA の文脈における観察研究の活用例を実践的に示す具体例も提示する。本節は観察データの抽出・分析に用いられる既存手法の包括的レビューを目的とせず、HTA における経済評価の文脈でこの種のエビデンスが如何に応用され得るかについて、高水準の概観を提供すること

を目指す。詳細な手法については、関心のある読者は引用文献を参照されたい。

4.2. RWD を用いて RWE を生成する方法

4.2.1. 経済評価における RWD の統合

経済評価とは、代替案の費用と結果の両面における比較分析である。医療意思決定のより広範な文脈に適用する場合、医療技術の費用とアウトカムを特定・測定・評価する体系的なプロセスを含む⁵⁶⁾。経済評価の大半は様々なデータソースから情報を得るが、高い内部妥当性から RCT がゴールドスタンダードとされる。より広範な政策立案での汎用性を高めるため、観察研究など他のソースからのパラメータを活用するモデリング技術が通常用いられる¹⁴⁶⁾。ほとんどのガイドライン^{146,147)}は治療効果パラメータの主要ソースとして RCT を主張するが、RCT に基づく評価の外部妥当性を高めるため、あるいは RCT が実施不可能な場合に新たな／文脈特異的なエビデンスを提供するため、リアルワールドエビデンスの統合を検討した研究も存在する。

RWD を経済評価に統合する方法は複数存在する。多くの公表済み費用対効果分析では、試験結果をモデル化された時間枠全体に拡張して治療効果を推定するためリアルワールドデータを活用し、異なるデータソースを分析に組み込むためにモデリング技術を用いている。地域全体において、RWD が地域固有の疫学的推定値や費用データを導出し、経済評価の根拠とするのは一般的である。これらのデータは、有効性推定値を得るために用いられる公表済みの RCT や、地域固有の推定値が存在しない場合の効用データを得るために用いられる他地域の公表研究と組み合わせられる。以下の研究は、RWD がモデルベースの経済評価に統合された好例を示している。

Box 4.1. CEA における様々なデータソースの統合：タイにおける骨折高リスク閉経後骨粗鬆症女性に対するデノスマブ治療に関する研究¹⁴⁸⁾

タイの環境下で、骨粗鬆症治療におけるデノスマブとアレンドロネート、および薬物治療なしを比較するため、生涯マルコフモデルを用いた研究が実施された。骨折発生率の年齢別推定値は現地研究から導出され、治療効果パラメータは海外の公表済みメタ分析から取得した。費用は全てタイバーツで報告され、以下の多様な情報源から導出された：公表済み現地経済評価、全国調査を通じて開発された HTA 用標準現地費用リスト、専門家意見に基づく計算パラメータ。健康状態の効用推定値についても、タイ現地データが存在しないため海外文献から引用した。

4.2.2. 経済性評価における個別患者レベルのリアルワールドデータの利用

本ガイドンスで説明する手法の範囲は、個別患者レベルデータ（IPD）への適用が最適である。要約データや集計データ（AD）と比較すると、IPD を使用することで、結果に影響を与える可能性のある個々の患者の特性を探索し、調整することが可能になり、費用対効果のより正確な推定値を生成することができる¹⁴⁷⁾。国立医療技術評価機構（NICE）は、IPD の使用をすでに有益であると認識しており、関係者に、可能な限り IPD を使用するよう推奨している。しかしながら、データベースやその他の RWD 情報源は通常、HTA を想定して設計されていないため研究利用に適しておらず、またデータ管理者がデータ共有に消極的であることから、IPD は AD に比べて入手が困難であることも認識している。さらに、NICE に提供される IPD の大半は商業機密とみなされ、公開文書から削除される必要があるため、データ分析の透明性が制限される。代替手段として、レジストリや観察研究からの AD が利用可能だが、こうした分析の実施はデータ管理者への依存度が高く、既に日常的に行われている場合もある。AD は IPD に比べてアクセスしやすい反面、経済評価における有用性は限定的であり、分析は記述統計に留まり、個人レベルの詳細な分析は困難である。患者のベースライン特性に関する情報は、後述する統計分析を実施する上で重要であり、RWD に避けられないバイアスを最小限に抑えるために必要である。

IPD は経済モデルへの適用において有利と見なされる一方、欠点も存在する。リアルワールドからの IPD の大半はより厳格なデータプライバシー規則の対象となり、関連する倫理的承認の取得がより困難となる可能性がある。疫学に基づく文献では、観察研究やリアルワールド情報源からの知見は RCT と比較してしばしば信頼性が低いと主張されるが、経済評価では通常、これを研究の強みとして引用する。

Box4.2. 臨床試験データ、公表文献及び専門家の見解を用いた臨床効果の推定¹⁴⁹⁾

本研究では、シンガポールにおける進行性および／または転移性腎細胞癌の未治療患者を対象に、スニチニブとインターフェロンアルファの費用対効果を推定した。分割生存モデルを構築し、曲線下面積を用いて患者が無増悪状態および増悪状態に留まる平均時間を算出した。全生存期間および無増悪生存期間はスニチニブの第 III 相試験から外挿した。疾患進行後の二次治療期間は、海外の文献で報告された無増悪生存期間

中央値と一致すると仮定し、公表された推定値がシンガポールの状況に適用可能であることを現地専門家が確認した。

4.3. リアルワールドデータの限界とは何か？

費用効果分析における RWD の利用は、その妥当性に対する脅威、限界、およびそれらに対処する可能な解決策を十分に理解することに依存する。これらの脅威は、研究の内部妥当性または外部妥当性のいずれかに影響を及ぼす。HTA 機関は、RWD/RWE におけるこうした脅威と不確実性を低減することを目指している。

内部妥当性とは、研究が意図した内容を測定する能力を指す¹⁵⁰⁾。また、2 群間のアウトカム差が他の要因ではなく特定の介入に帰属できる程度とも定義される¹⁵¹⁾。これを主に決定するのは、治療や介入の割り当て・実施方法である。無作為割付は選択バイアスや交絡を最小化するため、内部妥当性を高める¹⁵¹⁾。例えば、特定の疾患を対象とした薬剤の適切に設計された RCT は、治療割付を二つの比較可能な群に無作為化することでバイアスが最小化されるため、高い内部妥当性を有する。これにより結果から因果効果の測定値を推論できる。一方、観察研究や RWD には、無作為化や盲検化が行われなため、推定される効果に影響を与える多くの外部要因や交絡因子が内在するバイアスが存在する。

一方、外部妥当性とは、研究結果に関心のある母集団に一般化できる能力を指す。選択バイアス（患者がコホートや研究サンプルに選ばれる方法による推定値の歪み）は、外部妥当性に大きく影響する。これらは通常、比較対象群の選択が不適切であった場合、または追跡不能となり登録簿やデータ収集から外れた患者によって生じる。

4.3.1. 交絡

交絡とは、治療群と結果に影響を与える可能性のある外部要因との効果の混在を指し、推論可能な関係を不明瞭化または歪める恐れがある⁴³⁾。治療と効果の関連性に影響を与えるこれらの要因は、既知または未知のいずれかである⁴⁴⁾。観察研究や患者登録のようなリアルワールドデータにおいて最も一般的な懸念は、適応による交絡である。RCT では、治療の割り当ては無作為に行われ、患者の年齢、病歴、現在の健康状態などの特性に依存しない。厳格な選択基準により、ほとんどの患者は比較的良好

なベースライン状態にあり、通常は重篤な併存疾患を持たない。しかし、リアルワールドでは患者はより異質であり、処方される治療は医師の選択に依存する。臨床ガイドラインによる地域医療の実践、治療法の入手可能性（例：病院処方集）、保険適用範囲、経済的負担能力など、その他の要因も治療選択に影響し得る。文献では通常、これを「医療アクセスバイアス」と呼称し、他のタイプ（例：禁忌による交絡、機能状態、認知機能障害、健康な利用者バイアス、健康な服薬遵守バイアス）と併せて論じられる^{75, 152)}。

交絡は、慎重な研究デザインまたはデータ分析を通じて最小化できる。研究対象集団または研究対象人口の選択を、現行使用者／治療群と対照／比較群に限定することが可能である。RWD 研究では、特定の治療の新規使用者、あるいは服薬遵守患者のみを対象に選択を制限することもできる。観察された交絡因子に基づいて厳密なマッチングを実施できる。交絡調整のその他の手法については 4.4 節で論じる。

4.3.2. 選択バイアス

RWD 利用におけるもう一つの制限は選択バイアスであり、これは観察された患者サブグループが対象となるより広範な集団を代表していない場合に生じる⁴⁵⁾。これはリアルワールド情報源からの個別患者データ（IPD）利用時の核心的問題であり、研究の内在的妥当性・外在的妥当性、およびより大規模な集団への一般化可能性に対する脅威となる。交絡バイアスと選択バイアスの差異、ならびに前者を制御する手法が後者を解決しない可能性がある点に留意することが重要である。一部の管轄区域では、患者が HTA プロセスに関与する場合がある。このような状況では、「メトセラバイアス」¹⁵³⁾と呼ばれる上向きの選択バイアスを回避することが重要である。これは、調査対象患者が当該技術使用後に生存している唯一の人々であり、実際には生存曲線の末端に位置する患者であり、当該技術を使用した平均的な患者を代表していない場合に生じる。

アジアにおける HTA 決定の大半は国家レベルで行われるため、RWD を用いた経済評価が治療対象となり得る全人口に一般化可能であることを保証する必要がある。大半の RWD は単一施設またはサービス提供ネットワークから得られ、通常は特定の診療行為や小規模な地理的領域に限定された限られた患者数しかカバーしていない。こうした小規模データベースやレジストリを統合して全国規模のリポジトリを構築すれば、HTA の根拠として用いた際の外部有効性が向上する。公的保険者のクレームデー

データベースは通常、全患者が一元化された中央データベースに記録されるため、この条件を満たしている。一方、データベース統合が未実現で RWD が単一施設由来の場合、研究者はその選択の正当性を説明し、なぜ適切なのか、より広範な集団をどの程度代表しているのかを明示しなければならない (Box 4.3)。

Box4.3. 単一施設からのデータを用いて国家レベルの決定を行うことの正当化 ¹⁵⁴⁾

フィリピンでは、末期腎疾患患者に対する治療プロトコル（血液透析優先、腹膜透析優先、または予防的腎移植の実施）を医療システムの観点から比較する評価が実施された。データは様々な情報源から得られた：疫学データ（ベースライン移行確率、ベースライン分布、死亡率データ）はフィリピン腎臓病登録から、費用は国民健康保険請求データベースから、一方、アウトカムは単一施設である国立腎臓移植研究所（NKTI）から得られた。NKTI はマニラ首都圏に位置する三次医療機関であり、腎臓医療の全国的な紹介センターである。NKTI の患者がフィリピン国内の他の地域や島嶼群の患者と完全に同一とは限らないものの、関係者の協議会議において、同施設が国内で最も多くの末期腎不全患者を擁し、最高水準の腎臓医療を提供していることと見なされていることから、NKTI のデータを使用することに臨床医が合意した。本研究の経済モデル構築には、NKTI における患者調査から得られた健康効用値に加え、生存率・合併症発生率・移植死亡率などの臨床パラメータが投入変数として用いられた。

表 4.1. 交絡因子の種類とそれらを制御する方法に関する潜在的な解決策

交絡因子の種類	例	対応
測定されたもの	年齢、性別	多変量解析、マッチング、層別化、傾向スコア
測定可能だが未測定のもの	喫煙歴、BMI、疾患重症度	外部調整、代理指標、代入
測定不能／未定もしくは主観的	虚弱性	自己対照デザイン、操作変数、メンデル無作為化、回帰不連続デザイン、感度分析

Norgaard らによる ¹⁵⁵⁾

4.3.3. 欠損データ

欠損データは、多くのリアルワールド研究において珍しいことではない。事務処理上の誤りが生じたり、全てのデータポイントを一度に収集したりすることが現実的でない場合がよくある。この場合、完全なデータのみ分析を限定することは適切なアプローチとは言えない。サンプルサイズが大幅に減少する可能性があるためである。また、欠損データがランダムでない可能性があり、欠損データのある群とない群の間に系統的な差異が生じる可能性があるため、結果の一般化可能性にも影響を及ぼす。欠損データへの対応手法については次節で論じる。

意思決定者は、RWD 情報源や観察研究からのデータを評価・検討する際、研究の妥当性に対するこれらの潜在的な脅威を理解することが不可欠である。RCT と並行して RWD を補足的証拠として活用することで、利用可能な証拠の内部妥当性と外部妥当性を向上させ、HTA 実施時や意思決定プロセス中に生じうる不確実性に対処できる。

4.4. リアルワールドデータを分析する統計的手法とは何か？

RWD を分析するために利用可能な統計的手法は複数存在する。どの手法を採用するかは、データの入手可能性、データ品質、サンプルサイズ、追跡期間など、いくつかの要因に依存する。各手法には長所と限界がある。以下のセクションでは、RWD 分析において一般的に使用される／言及されるアプローチを概説する。

Box4.4. 推奨文献

基礎統計の復習を希望される読者は、Morshed らによる『観察研究の分析：統計手法理解のためのガイド』⁴³⁾を参照されたい。本書は母集団と分布、推定と仮説検定、観察研究における様々な分析手法といった統計学の主要概念を簡潔に概説している。

STROBE 声明（疫学における観察研究の報告の強化）^{156,157)} およびその拡張版 RECORD（日常的に収集されたデータを用いた観察研究の報告）¹⁵⁸⁾ は、観察研究の適切な報告に不可欠と考えられる 22 項目のチェックリストを提供している。

RWD の分析を支援する既存のガイダンス文書が存在する。例えば、NICE 意思決定支援ユニット（DSU）技術支援文書 17¹⁵⁹⁾「治療効果推定のための観察データ活用」では、比較個別患者データ（IPD）分析に適した手法選択を支援するアルゴリズムを提

案している。国際医薬経済・アウトカム研究学会（ISPOR）も、医療意思決定におけるリアルワールドエビデンスに関する特別タスクフォースを設置しており、治療効果および／または比較効果の推定における RWD 活用のベストプラクティスに関する提言を行っている。生存アウトカムに関しては、カナダの CanREValue 共同研究手法ワーキンググループも、生存アウトカムに対する統計的手法の活用に関する論文を近々発表予定である。本資料では、これらの公開情報源からの情報を簡潔に要約するとともに、可能な限りアジアの研究を用いた事例を提供することを目的としている。

4.4.1. 傾向スコア分析

傾向スコアマッチング

傾向スコアマッチング（PSM）を理解するには、まずマッチングの概念と傾向スコアを個別に理解する必要がある。マッチングとは、未治療または非曝露の患者と、介入を受けた類似の患者を見つけることである。マッチングは、年齢、性別、治療期間など、患者の観察された特性に基づいて行うことができる¹⁶¹⁾。これは、RCTにおいて独自の治療群と対照群をシミュレートするようなものである。一方、傾向スコアとは、特定の特性や共変量に基づく曝露の確率の推定値である。通常、ロジスティック回帰を用いて治療の割り当てを受ける確率を計算することで推定される。したがって PSM では、観察された特性によるマッチングではなく、傾向スコアに基づいて群をマッチングする。ほとんどの研究では 2 つの治療群を比較する際に傾向スコアを用いるため、複数の治療戦略を検討する場合の有用性は低い⁷⁵⁾。しかし方法論の進歩により、PSM は 3 つ以上の治療群にも拡張可能であることが示されている¹⁶²⁾。最後に、傾向スコア法は観察不能または未知の交絡因子が存在しないことを前提とする。しかし多くの患者が除外されるため、この前提は破られる可能性が高い。したがって、マッチングされたコホートは対象集団全体のごく一部しか代表しない。

Box4.5. 経済評価における傾向スコアマッチングの応用¹⁶³⁾

シンガポールにおける研究では、公的三次病院のリウマチ科における服薬遵守促進プログラムの費用対効果を推定するため、実世界データが用いられた。データは、同病院の患者経済性シミュレーションシステム（PASS）データベース（過去 10 年間の患者電子カルテ（EMR）を蓄積したデータベース）から収集された。データベースから比較可能な対照群を作成するため、測定された交絡因子に基づく傾向スコアマッチン

グ (PSM) が用いられた。マッチング変数として選択されたのは、人口統計学的特性 (年齢、性別、民族)、併存疾患 (Charlson 併存疾患指数)、ベースライン時の血清尿酸値、ベースライン時の痛風入院歴、痛風治療薬の使用状況 (NSAID、コルヒチン、糖質コルチコイド) である。PSM は R の MatchIt パッケージを用いて実施した。著者らは最近傍法による 1 対 1 マッチングを採用し、マッチング対象間の最大許容距離として 0.25 標準偏差の「キャリパー」を設定した。

逆確率重み付け

逆確率重み付け (IPW) は、傾向スコア関数を用いる手法であり、測定不能な交絡因子が存在しないという同じ仮定を適用する。プロペンシティスコアを用いた IPW により、研究者は平均治療効果の偏りのない推定値を得ることが可能となる¹⁶⁴⁾。しかしながら、この手法はプロペンシティスコアモデルが治療の確率を予測できる能力に大きく依存している¹⁶⁵⁾。平均治療効果は、2 つのグループの加重平均の差を算出することで得られるが、ここではプロペンシティスコアの逆数を重みとして使用する。測定された交絡因子の分布が治療割当てから独立となる擬似集団が構築される。この手法の強みは、交絡が傾向スコアの分布にどれだけ反映されるかに依存するが、未知の交絡因子によるバイアスの可能性は残る¹⁶⁵⁾。経済評価における IPW の使用はアジアでは一般的ではないようだ。しかし、治療効果研究における IPW の使用は増加傾向にある^{48,166)}。

Box4.6. 経済評価における逆確率加重法の適用¹⁶⁷⁾

本研究は、州医療システム (カナダ・オンタリオ州) の観点から実施され、連結された行政データベースを用いて、標準化学療法レジメン (CHOP) へのリツキシマブ (RCHOP) 追加の費用対効果を評価した。オンタリオがん登録 (OCR) が本研究で使用された RWD の主な情報源であった。著者らは、コストデータの打ち切りを調整するために、逆確率重み付け (IPW) というノンパラメトリック手法を適用した。このため、研究期間を区切り、各時間区間における観察された総コストを、その区間の開始時点で打ち切りされない確率で除算した。平均費用は、全区間の合計を算出し、その合計を標本サイズで除算することで推定した。治療群ごとに重み付けを個別に構築し、3 年および 5 年の費用を推定した。全生存期間は、各コホートについてカプラン・マイヤー法を用いて推定した。生存期間は、診断時からあらゆる原因による死亡

日または研究期間終了までの時間と定義した。平均生存時間を推定するため、生存データは費用データと同様に分割され、同じ IPW 法を用いて算出された。本研究ではさらに、以下のベースライン特性（性別、所得五分位、調整臨床グループスコア、組織学的診断コード（主要な））を用いて、RCHOP 群と CHOP 群をプロペンシティスコアでマッチングした。

4.4.2. 共変量調整

回帰を用いた調整は、既知の交絡因子を回帰モデルに導入して最終的なアウトカムを推定することにより、交絡に関連するバイアスを低減することを目的とする。前述の最初の 2 つの方法と同様に、複数の変数または共変量を用いた回帰調整を実施するには、未知の交絡因子が存在しないことが前提となる。さらに、このアプローチも同様に、ベースライン時の患者層別情報および疾患特性に関する患者レベルの情報を必要とする。関心のあるアウトカムは従属変数であり、ベースライン特性と介入は独立変数である。調整済み効果は、複数の独立変数をモデルに含め、他の共変量を制御する多変量回帰を用いて推定できる¹⁶⁸⁾。このために最も一般的に用いられる手法は、線形回帰とロジスティック回帰である。ただし、時間イベントアウトカムをモデル化する場合、代わりに Cox 比例ハザードモデルなどの生存分析手法を適用しなければならない。この手法の強みは、複数の交絡因子を同時に調整できる効率性と、各交絡因子の影響を容易に評価できる点にある。ただし推定値の質は、モデル適合度とそれに伴う仮定に依存する⁴³⁾。以下に、一般的なアウトカムタイプに対する多変量調整モデルの一覧を示す：

変数の種類	例	モデル	効果推定
二値	術後感染の有病率	ロジスティック回帰	オッズ比
連続	可動域または機能的アウトカムスコア（例：SF-36）	線形回帰	平均差
時間	人工股関節全置換術後の再手術までの時間	Cox 比例ハザード	ハザード比
率	全国における人工関節全置換術の実施率	ポアソン回帰	率比

より具体的な手法である回帰調整（NICE DSU 技術支援文書 17 で推奨）では、交絡要因を調整するために二段階のプロセスが必要である。まず、治療群と対照群それぞれについて二つの回帰式を推定する。その後、2つのアウトカムに対する予測値の個人間差を、個人間で平均化する。この手法では、第1段階で推定される潜在アウトカムを考慮し、第2段階で標準誤差の補正が必要となる。これは、二段階推定量に対する標準的な手法のいずれかを用いて対処可能である。

4.4.3. 操作変数

前述の統計的制御手法が観測可能な特性のみを制御できるのに対し、操作変数を用いることで観測可能な交絡因子と観測不可能な交絡因子の両方を制御できる。操作変数（IV）とは、治療法と関連を持つが、治療法への影響を通じてのみ結果と相関する要因である¹⁶⁹⁾。また、IV が治療選択方程式にのみ排他的に作用するため、除外制限（exclusion restriction）とも呼ばれる。IV と治療、交絡変数、結果の関連性を説明する図を以下に示す。IV と交絡変数との間には関連性があってはならない。同様に、IV が結果に及ぼす影響は直接的であってはならず、治療を介してのみ生じるべきである。

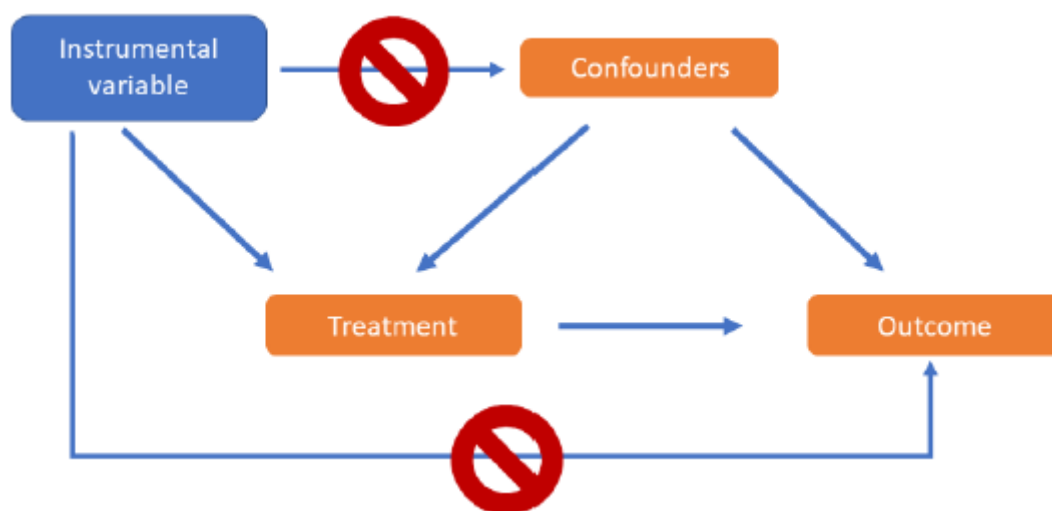


図 4.1 操作変数⁴³⁾

実際には、上記の基準を満たす操作変数を見つけることは困難である。しかし、一度操作変数が特定されれば、結果の推定において既知および未知の交絡因子の両方を制御する可能性を提供する。ただし欠点として、通常すべての IV 仮定を検証することは

困難であり、推論は IV の影響を受ける治療群（「コンプライヤー」）に限定されるため、推定値が対象集団へ一般化される可能性は低い。Ertefaie ら¹⁷⁰⁾ は薬剤疫学における操作変数の使用法に関するチュートリアルを開発し、観察不能な交絡を調整するための IV 使用法を段階的に詳細に解説している。以下に IV の具体例を列挙する。

表 4.3. 公表された研究における操作変数の例¹⁵⁵⁾

関連性を調査した例	操作変数	引用文献
持続性動脈管開存症に対する NSAID 治療と死亡率および中等度/重度の気管支肺異形成症	NSAID 治療頻度における施設間差異	Slaughter ら
肺炎患者における非侵襲的換気療法の使用と 30 日死亡率	差距離、すなわち患者の居住地から最寄りのあらゆる種類の病院までの距離の差	Valley ら
第二世代経口避妊薬と第三世代経口避妊薬の静脈血栓塞栓症リスク比較	現在の処方前 1 年間ににおける一般開業医による第三世代経口避妊薬の処方割合	Boef ら
再入院先と主要手術後の死亡リスク	地域別指標病院の再入院率	Brooke ら

Box 4.7. 多発性骨髄腫の高齢者における造血幹細胞移植の実世界での有効性を推定するための操作変数の利用¹⁷¹⁾

本研究では、米国の Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) データベースの情報を用いて、造血幹細胞移植 (HSCT) の有効性を比較した。PSM (プロパティス・スキャンリング・マッチング) に基づく分析や IV (操作変数) 分析など、複数の手法を組み合わせて使用した。著者らは地理的変動を操作変数として用い、2 段階の手順で IV を構築した。まず、ロジスティック回帰を用いて、年齢、人種、性別、婚姻状況、都市部居住状況、地域レベルの貧困率、併存疾患スコアを説明変数として、HSCT を受ける確率を予測した。次に、各年度および医療サービス地域ごとに、観察された移植件数と予測された移植件数の差を算出した。地理的変動が有効な操作変数であることが確認された。地理的領域間で統計的に有意な変動が認められ、治療受診と所在地の間に強い関連性が存在したためである。また、所在地は患者の特性とは独

立していると判断された。IV 分析は二段階残差包含法を用いて実施され、第二段階方程式でハザード率を推定した。この分析により得られたハザード比は、他の分析（多変量解析、PSM）の結果と一致し、多発性骨髄腫の高齢患者において HSCT が全生存率を改善することを示した。

4.4.4. 欠測データへの対応としての代入法

欠測データへの対応には様々な代入法が用いられる。変数が欠測している箇所に単純に平均値を代入する方法は推奨されない。なぜなら、リアルワールドの患者は管理された環境と比較してより不均一である可能性が高いからである。IPD（個別患者データ）は通常、欠測データの割合が高いため、多重代入法が一般的に適用される。これは欠測値を代入するだけでなく、代入値に関連する不確実性も考慮するためである。Manca らは、個別患者レベルの費用効果分析（CEA）における欠測データ処理法を詳細に記述した。記述された手法は RCT を伴う費用効果分析の文脈に沿ったものであるが、RWD からの IPD にも同様のアプローチを適用できる¹⁷²⁾。RCT であれリアルワールド設定であれ、IPD を収集するあらゆる研究は不完全な観察に関連する問題を抱えている。欠測データには多くの種類があり、対処法は欠測が発生した背景によって異なる。最も一般的な手法は、ランダム欠測データに対する多重代入法（MI）である。この手法は欠測値を補完するだけでなく、複数のデータセットを作成することで補完値に伴う不確実性を考慮に入れるためである⁷⁵⁾。MI には 3 段階のプロセスが必要である¹⁷³⁾：

1. 補完：各欠測値をその予測分布から生成された値で同時に埋め込み、データセットを作成する。補完値間の変動は、観測値から欠測値を予測する際の不確実性を反映する。
2. 解析：作成したデータセットを標準的手法で解析する。
3. 統合：ステップ 2 の結果を統合し、欠測データの不確実性を考慮した推定値と信頼区間を生成する。

Box4.8. 経済評価における複数データベース使用時の欠測データ対応としての多重代入法¹⁷⁴⁾

カナダ・オンタリオ州の州保健システムの見地から、根治的治療と併用治療戦略の組

み合わせを評価した。オンタリオがん登録（OCR）が個別患者レベルの現実世界データ（IPD RWD）の主要な情報源であり、カナダ保健情報研究所が管理する退院サマリーデータベース、オンタリオ州健康保険計画（OHIP）、オンタリオ州医薬品給付プログラム、およびカナダ国勢調査データとリンクされた。IPD には社会人口統計学的要因、スクリーニング、治療、臨床的要因に関する情報が含まれていた。診断時のがん病期、出生国、Charlson-Deyo 合併症指数など欠損率の高い変数の値を補完するために多重代入（MI）が用いられた。代入モデルから 5 回の独立した抽出を行い、5 つの完全データセットを作成し、結果を統合して 1 つの代入推論を得た。

欠損値を扱う別のアプローチとして、層化法が挙げられる。連続変数の場合、欠損値を示す指標変数を使用できる。離散変数の場合は、「欠損」用の別カテゴリーまたは層を追加する方法もある¹⁷⁵⁾。この手法は比較的容易に実装でき、欠損のタイプやメカニズムを仮定しない。ただし、残存交絡という制限がある。

欠損データに対処する方法は他にも多数存在し、以下に検討すべき他の手法を列挙する^{176, 177)}：

- （単純）代入法
- 平均値補完法
- ホットデッキ補完法
- コールドデッキ補完法
- 回帰補完法
- 確率的回帰補完法
- 補間法と外挿法

4.4.5. 純便益回帰

純便益回帰（NBR）フレームワークは、Stinnett AA. と Mullahy K. によって、費用効果分析における不確実性の分析のための新たな枠組みとして導入された。これは増分費用効果比（ICER）の推定に代わる、あるいは追加的な分析となり得るものであ

り、RCT からの個別患者レベルのデータ、あるいはリアルワールドから収集されたデータセットに適用することができる¹⁷⁸⁾。正味便益の枠組みは費用効果の問題を再構成し、CER への依存や、負の ICER などのそれに関連する統計的問題を回避する。個別患者データ（IPD）を用いることで、介入の限界費用対効果に対する個別レベルの共変量の影響を推定できる。NMB 構築の方程式は以下の通りである：

$$NMB_i = E_i \times \lambda - C_i$$

ここで、 NMB_i は患者 i に対する正味金銭的便益、 E_i は個体効果パラメータ、 C_i は個体費用、 λ は支払意思額（WTP）である。WTP の様々な推定値は、国の閾値または個人レベルの支払い意思の推定値に基づいて使用できる。構築された NMB の値は、以下に示すように、説明変数として個々の患者特性（ X_i ）および個々の有効性パラメータ（ T_i ）を含む回帰モデルにおいて従属変数として使用できる：

$$NMB_i = X_i \times T_i + e_i$$

この枠組みを使用する利点の一つは、結果指標である正味便益統計量を、最小二乗法（OLS）などの基本的な回帰分析手法で算出できる点である。このアプローチは、ICER が明確な治療推奨を与える限界を認識したものである¹⁷⁹⁾。さらに、この枠組みは費用効果分析結果の不確実性を特徴付ける方法（費用効果受容曲線や 95%信頼区間など）を提供する¹⁸⁰⁾。加えて、NBR の使用により研究者はサブグループ分析を実施し、既知の交絡因子を調整することも可能となる。

Box 4.9. 台湾における大腸癌に対する腹腔鏡下結腸切除術と開腹結腸切除術の NMB 分析例¹⁸¹⁾

台湾の研究では、国民健康保険（NHI）システムの観点から、腹腔鏡下結腸切除術と開腹結腸切除術の有効性と関連費用を比較した。台湾がん登録、NHI 請求データ、全国死亡登録をリンクしてコホートを観察した。傾向スコアを用いてコホートをマッチングし、全生存期間、無再発生存期間、無病生存期間を推定した。健康アウトカムと正味金銭的便益（NMB）は多変量混合効果モデルを用いて検証した。NMB 推定値は 1～3 人当たり GDP の閾値範囲に基づき算出された。3 つのアウトカム全てにおいて、モデルは WTP 水準に関わらず腹腔鏡下結腸切除術（LC）が開腹結腸切除術より費用対効果が高いことを示した。WTP が 0 の場合でも、LC が費用対効果を持つ確率は 92%であった。

4.5. RWD を分析する際に考慮すべきその他のトピック

本ガイダンス文書は RWD の限界に対処する方法を網羅的に提示するものではないため、詳細に検討していないトピックが他にある。

RWD の限界としては、交絡や選択バイアスに加え、以下の点も考慮すべきである：

- 不死バイアス ¹⁸²⁾
- 競合リスク ¹⁸³⁾
- 時間依存交絡因子 ¹⁸⁴⁾
- 左側打ち切り ¹⁸⁵⁾

RWD を分析する統計手法としては、他に以下の方法が検討される：

- 遺伝子マッチング ¹⁸⁶⁻¹⁸⁹⁾
- G メソッド ¹⁹⁰⁾
- 高次元プロペンシティスコア ¹⁹¹⁾
- 多状態モデル ^{192,193)}
- 回帰不連続デザイン ¹⁹⁴⁾

さらに、患者レベルのリアルワールドデータを分析する計画を立てる際に考慮すべき追加のトピックを以下に示す。

- 個々の追跡期間が異なる場合の検閲 ^{195,196)}
- 個人レベルデータを用いた経済評価のための標本サイズ計算（計算において費用と効果の両方を考慮する必要があるため） ^{197,198)}

4.6. 結論

本章では多くの統計的手法が言及されなかったが、研究者が潜在的なバイアスや限界に対処する新たな方法を模索し続けるにつれ、利用可能な手法は日々増加している。本章で論じた手法の多くは、典型的な HTA 研究者のツールキットを超えるかもしれ

ないが、将来の研究のどの段階で必要となるか分からないため、利用可能な手法を知り理解しておくことは有益である。本ガイダンスの第一テーマで述べた RWD の適用シナリオを再確認し、計画中の分析において RWD が有用であり、ここで説明した手法が分析の厳密性を高めるために実施する価値があることを確認することが重要である。最後に、統計分析にできることには限界がある点に留意すべきである。収集された RWD の質が低く、信頼性の低い情報源から得られた場合、その有用性は制限される可能性がある。本ガイドラインの利用者は、RWD 収集のベストプラクティスを十分に理解することが推奨されます。これらは本節で報告される手法と相補的であり、経済評価や HTA の分野において今後より有用かつ関連性が高まる可能性が高いからです。

以下に、データ分析に関する手続き上の推奨事項をいくつか示す：

Box4.10. データ分析の良好な実践例

1. RWD の分析に使用する主要アウトカム指標と副次的アウトカム指標を明確に特定する
2. 交絡因子やバイアスの調整を行う根拠を議論し、選択した手法の正当性を説明する
3. 可能であれば、感度分析のツールとして複数のアプローチを用いてデータ分析を実施する（例：共変量調整と PSM の両方を使用し、結果を比較する）
4. 実施した作業の透明性を高めるため、分析に使用した統計コードおよびパッケージを、公表された研究の補足資料／付録として含める

5 今後の展望：今後のバージョンで取り組む課題

結論として、アジアにおける HTA に資する高品質な RWD と RWE の必要性を改めて強調する。特に、治療計画や臨床ニーズが試験プロトコルに左右されない多様な患者層が関与する疾患領域において、RWD/RWE を活用することで、リアルワールド環境における薬物療法の成果を理解する上で明確な利点をもたらす機会が複数存在する。多くの RWD ソースが RWE 構築に貢献し得るが、誤ったデータの軽減、収集の標準化、品質管理/保証の確保に向けた手順をアジア環境において策定・適用する必要がある。RWD を組み込んだ研究デザインは、リアルワールド環境からのデータ収集の利点と、ベストプラクティス手法（例：従来の RCT における無作為化手法）を融合させることが可能である。ユーザーが認識すべき RWD の重要な限界（バイアスの可能性、比較可能性の欠如、欠測データなど）を強調するとともに、進化するデータ環境に適した分析手法を紹介し、利用可能なデータを最大限活用できるようにする。ガイダンスの推奨事項の概要は以下の通り：

表 5.1. 推奨事項の概要

テーマ 1：

RWD/RWE の使用時期に関する推奨事項：

1. RCT の質が低い場合、または倫理的理由や対象者数が少ない（例：希少疾患）ために実施が不可能な場合には、RWD/RWE の使用を検討する
2. 経済モデルの文脈化・地域化、試験外への RCT データ外挿、実世界アウトカムに基づく価格交渉には RWD/RWE の活用を検討すること
3. RWD および RWE が日常臨床実践に一般化可能となるのは、データが地域の状況を反映した対象臨床集団を代表する場合に限られることに留意すること

テーマ 2：

償還決定のための RWD 収集に関する提言：

1. 患者変数を収集し、アジア諸国における病歴／病状および診療のばらつきを記述し、異なる環境下での患者集団と所見の比較可能性を明らかにする

2. 介入の最適投与量、治療期間、効果減衰、中止率に関する RWD を収集する
3. 個人レベルの RWD が入手可能になった段階で、臨床試験の有効性データを再検証し、試験結果が実際に患者にとって臨床的に意味のある改善につながるかどうかを評価する
4. 可能な限り PRO を収集する。データ収集に伴う潜在的な物流上の障壁は、HTA 機関と学術機関または臨床医との連携を促進することで克服できる可能性がある
5. 市販後調査のための重要な安全性シグナルを、受動的報告ではなく、クレームデータや EMR などの RWD の日常的活用により積極的に特定する
6. 収集するコスト項目の妥当性を、データ収集の負担と研究の視点（例：社会的視点、公的医療保険者）に関連付けて検討する。全てのコストを含める必要はないが、特定の研究コスト項目を含めるか除外するかについては十分な根拠を示すべきである
7. どの国の状況においても、公的・私的資金源の混合構成を考慮すること。これは、HTA 研究またはそれを情報源とする研究の視点に応じて、どの費用項目を含めるかを決定する上で、アジアにおいて重要な意味を持つ可能性がある
8. 服薬遵守率の評価には既存手法に固有の限界があるため、複数の測定手法を用いた服薬遵守データの収集により、より正確な遵守率の推定を行う

収集場所に関する推奨事項：

1. 製品登録・疾患登録、クレームデータベース、電子カルテ（EMR）、健康調査、日常的なウェアラブル機器や個人用追跡デバイスの活用など、地域環境における各種情報源の利点と限界を検討する。
2. RWD ソースの利用可能性、アクセス性、品質によって回答可能か否かが変わる潜在的な償還に関する疑問点を理解する。ソースの統合や各ソースの強みの活用が必要となる場合がある

収集方法に関する推奨事項：

1. 研究質問に資するデータ収集に充てられる時間、現地 RWD ソースへのアクセス性と完全性を考慮し、研究デザイン（観察研究、実用的な臨床試験）を選択する
2. 主要な RCT 終了後も十分な期間にわたり RWD を収集し、長期的な安全性・有効性アウトカムを捕捉できるようにする

収集対象者に関する推奨事項：

1. データガバナンスと説明責任を地域の実情に照らして検討する（例：RWD 収集の責任主体、収集コスト負担者、RWD へのアクセス管理・統制者、データアクセス権限者）

RWD 収集プロセスの改善に関する推奨事項：

1. データソース間で RWD 変数を標準化する
2. データ収集の費用対効果を評価する
3. RWD の質的収集を促進するインセンティブを構築する
4. RWE 関連研究デザインの信頼性を高める
5. 患者データプライバシー保護と公共財としての RWD のバランスを図る

テーマ 3

リアルワールドデータ（RWD）分析の手順に関する推奨事項：

1. RWD 分析に使用する主要アウトカム指標と副次的アウトカム指標を明確に特定する
2. 交絡因子やバイアスの調整を行う根拠を議論し、選択した手法の妥当性を説明すること
3. 可能であれば、感度分析の手段として複数のアプローチを用いてデータ分析を実施すること（例：共変量調整と PSM の両方を使用し、結果を比較する）
4. 実施した作業の透明性を高めるため、分析に使用した統計コードやパッケージを、公表された研究の補足資料／付録として含めること

本ガイダンスの目的は、アジアにおける HTA に関わる全ての関係者が、RWD/RWE を生成・活用し、償還活動に情報を提供する際の当該エビデンスの質を向上させるための枠組みを提供することである。本ガイダンスの推奨事項は、RWD/RWE が HTA に情報を提供する際の役割を明確に説明するため、一部の国が自国の HTA 手法およ

びプロセスガイドラインに組み込むのに有用である可能性がある。ISPOR-ISPE 2017 特別タスクフォースが指摘したように、主要な利害関係者（例：患者、臨床医、臨床管理者、HTA/支払者、規制当局、製造業者）の関与は、RWD 研究の設計、実施、普及において意義深いものである。RWE を最適に活用する鍵は、意思決定者が RWE 研究から得られるエビデンスの適用可能性と、使用された方法の質を評価できるようにするための研究プロセスの透明性である。RWD/RWE の利用に関するステークホルダー間の透明で誠実な対話を促進し、研究資金提供者、ならびに地域（国・地域レベル）のあらゆる段階の医療提供者や専門職団体が、地域における RWD 収集・分析インフラ整備を支援する姿勢を示すことが重要である。

したがって、本報告書は HTA 機関および HTA 実務者を念頭に置いて完全版を作成したが、作業部会は異なる読者層が異なる期待とニーズを持つことを認識している。以下の 2 種類の要約版報告書を作成する：(a) HTA を利用する政策決定者・意思決定者、産業界、患者団体向け、(b) 研究現場で RWD を生成する臨床医・研究スタッフ向け。

RWD や RWE の概念に不慣れな政策立案者、資金提供者、その他のステークホルダー向けバージョンでは、以下の点に焦点を当てる：利用を検討できるシナリオ、ガバナンス・説明責任・倫理的考慮事項、RWD 収集に関する一般的な推奨事項。RWD を収集する臨床医・研究スタッフ向け報告書では、収集そのものの様々な側面（何を、どこで、どのように収集するか）に重点を置き、データ処理における患者とデータプライバシーに関する倫理的考慮事項を含め、収集したデータが用いられるデータ分析と統計手法の簡潔な概要で締めくくる。

本ガイダンスは可能な限り包括的であることを目指しているが、RWD の生成と分析に関するその他の側面については詳細に扱っていない。例えば、医療機器およびコンパニオン診断薬の償還、生存期間の外挿に関する統計手法などである。これらのトピックは、REALISE ワーキンググループの今後の作業で検討される可能性がある。また、本ガイダンスの使用に関する REALISE ワーキンググループメンバーの経験も文書化され、将来のガイダンス文書更新において、我々の推奨事項の実現可能性と成果が反映されるようにする。

ADVANCING THE USE OF REAL-WORLD DATA & REAL-WORLD EVIDENCE TO SUPPORT DRUG REIMBURSEMENT DECISIONS IN ASIA

Recommendations from the REALISE* Working Group



図 5.1. REALISE ガイダンス文書インフォグラフィック

6 用語集および略語一覧

6.1 用語集

正確性：研究の文脈において、測定値（例：治療効果の平均推定値）が正しい、または治療の実際の有効性を反映しているという性質³⁾。

臨床的有効性：特定の課題を解決するために技術、プログラム、介入を使用することによる利益。これは、管理された条件下（例：病院での医師による実施、自宅での患者による実施）ではなく、一般的または日常的な条件下で得られるものである³⁾。

交絡：治療群と結果に影響を与える可能性のある外部要因との効果の混在。これにより、推測可能な関係が不明瞭化または歪められる可能性がある。治療と効果の関連性に影響を与えるこれらの要因は、既知または未知のいずれかである⁴³⁾。

経済評価：2つ以上の選択肢の費用と結果を比較分析すること。結果が金銭的、物理的、または質的変数として表現されるかによって、分析は費用便益分析、費用効果分析、または費用効用分析となる³⁾。

有効性：特定の課題を理想的な条件下（例えば実験室での研究や厳密な無作為化臨床試験プロトコル）で治療するために技術・プログラム・介入を用いることの利益³⁾。

有効性と実効性の差：実効性と有効性の間の利益・リスクの差異³⁾。

外部妥当性：研究デザインが他の集団・状況・時期へ一般化可能な知見を提供する能力³⁾。

健康関連 QOL：介入が患者の健康状態に及ぼす影響を測定する指標。死亡率や罹患率といった従来の指標を超え、生理機能、身体機能、社会生活、認知機能、情緒、睡眠と休息、活力、健康感、生活全般の満足度などの側面を含む³⁾。

医療技術評価：医療技術の特性と効果を体系的に評価するプロセス。当該技術の直接的・意図的效果に加え、間接的・意図せざる結果も対象とし、主に医療技術に関する意思決定の支援を目的とする。HTA は学際的グループにより実施され、多様な手法を用いた明示的な分析枠組みを活用する³⁾。

薬剤保有率：特定期間における同一薬剤の全調剤分の日数供給量の合計を、当該期間の日数で除した値⁷⁹⁾。

台湾国民健康保険研究データベース：世界最大級の全国人口データベースの一つで、

台湾の約 2,300 万人の住民をカバーしている。国民健康保険（NHI）制度は 1995 年に創設され、政府運営の単一支払者による強制保険制度による普遍的医療保障を提供し、人口の 99.9%以上をカバーしている。この制度の請求データは「国民健康保険研究データベース（NHIRD）」として公開されており、2000 年以降のすべての外来診療部門および入院医療施設のデータが含まれている。保健福祉データセンター

（HWDC）は、保健福祉部（MOHW）により、健康データの保護をさらに強化するために設立された。HWDC は、NHIRD およびその他の健康関連データベースを一元管理するデータリポジトリである。登録情報の相互連結は包括的であり、全国調査とも連携している¹³⁵⁾。

観察研究：研究者が介入せず、特定の要因に曝露された（比較目的で曝露されていない場合も含む）被験者を観察し、結果を解釈する研究。無作為化比較試験などの実験的研究に比べ、バイアスが生じやすい³⁾。

希少疾病用医薬品：希少疾病の治療、予防、診断に使用される医薬品¹³¹⁾。

医薬品安全性監視：医薬品による有害作用の収集、検出、評価、監視、予防に関する薬理学的科学⁶⁷⁾。

実用的な試験：日常的な臨床実践における介入の効果を測定し、その実際の有効性を評価する試験³⁾。

REALISE：以下の 3 つのグループで構成される作業部会：(a) 国際諮問パネル

(IAP)、(b) HTAsiaLink 作業部会、(c) コアチーム。IAP はオーストラリア、カナダ、英国、米国の主要な HTA 機関から選出された著名な専門家で構成される。

HTAsiaLink ワーキンググループには、アジア 11 カ国の医療システム（ブータン、中国、インド、インドネシア、日本、マレーシア、フィリピン、シンガポール、韓国、台湾、タイ）の代表者が参加。コアチームは、シンガポール国立大学（NUS）ソー・スウィー・ホック公衆衛生大学院（SSHSPH）およびタイ保健省医療介入・技術評価プログラム（HITAP）のスタッフで構成される。

リアルワールドデータ：日常的な医療提供過程で収集されるデータ。観察データ、行政データ、研究データ、患者生成データ、専門家生成データなどが情報源となり得る。これらのデータは、行政データセット、診療記録、調査、製品・疾患登録、ソーシャルメディア、電子健康記録、請求・課金データセット、モバイルヘルスアプリケーションなどで収集される³⁾。

リアルワールドエビデンス：リアルワールドデータの分析から導出されるエビデンス。実世界データは主に観察研究デザインを通じて分析される。実世界エビデンスは、技術の実践における実際の使用と、その技術の標的集団に一般化可能な知見によって特徴づけられる³⁾。

単群試験：単一の分岐のみを有する研究の分析または評価。すなわち、並行比較群が存在せず、全被験者が同一の介入を受けた試験¹³⁰⁾。

代替エンドポイント：患者にとって直接的な関心事ではないが、重要な転帰を反映し得る指標。例えば、血圧は患者にとって直接的な臨床的関心事ではないが、脳卒中や心臓発作の危険因子であるため、臨床試験の評価基準として頻繁に使用される³⁾。

米国食品医薬品局（FDA）および欧州医薬品庁（EMA）：ヒト用・獣医用医薬品、生物学的製剤、医療機器の安全性・有効性・セキュリティを確保し、公衆衛生を保護する責任を負う規制機関¹⁰⁹⁾

妥当性：測定値または研究が、系統的誤差（バイアス）なしに真の値を推定する能力³⁾。

6.2. 略語

AD	集計データ
ADE	有害薬物事象
CEA	費用効果分析
CUA	費用効用分析
CTTI	臨床試験変革イニシアチブ（米国）
EE	経済評価
EMR	電子医療記録
ENCePP	欧州薬剤疫学・薬物監視センターネットワーク
FDA	食品医薬品局（米国）
HIRA	医療保険審査評価院（韓国）
HITAP	医療介入・技術評価プログラム（タイ）
HPV	ヒトパピローマウイルス
HRQoL	健康関連生活の質
HMIS	医療管理情報システム（ブータン）
HTA	医療技術評価
HWDC	健康福祉データセンター（台湾）
INAHTA	国際医療技術評価機関連合
IPD	個別患者レベルデータ
IPW	逆確率重み
IRB	機関審査委員会
ISPOR	国際医薬経済・アウトカム研究学会
IV	操作変数
KCDC	韓国疾病管理予防センター
MDS	骨髄異形成症候群
MES	管理導入制度
MI	多重代入法
MPR	薬剤保有率
MSAC	医療サービス諮問委員会（オーストラリア）
NBR	正味便益回帰
NCSP	全国子宮頸がん検診プログラム（オーストラリア）
NHIRD	国民健康保険研究データベース（台湾）
NICE	国立医療技術評価機構（英国）
NKTI	国立腎臓・移植研究所（フィリピン）

NSCLC	非小細胞肺癌
NSSO	全国家計調査局（インド）
OS	全生存期間
OSCCD	オンタリオ州がん治療薬運営委員会
PBAC	医薬品給付諮問委員会（オーストラリア）
PCV	肺炎球菌結合型ワクチン
PFS	無増悪生存期間
PGHD	個人生成健康データ
PICO	患者、介入、比較対象、アウトカム（枠組み）
PRO	患者報告アウトカム
PrCT	実用的な臨床試験
PSA	前立腺特異抗原
PSM	プロペンシティスコアマッチング
QALY	質調整生存年
REALISE	REAL World Data In ASia for HHealth Technology Assessment in Reimbursement
RCT	無作為化比較試験
RWD	リアルワールドデータ
RWE	リアルワールドエビデンス
SDG	持続可能な開発目標
SEER	監視・疫学・最終結果データベース（米国）
VOI	情報価値（分析）
WHO INTDIS	世界保健機関国際医薬品情報システム

7 参考文献

1. Lou J, KC S, Toh KY, et al. Real-world data for health technology assessment for reimbursement decisions in Asia: current landscape and a way forward. *Int J Technol Assess Health Care* 2020;1-7. doi: 10.1017/s0266462320000628
2. Orsini LS, Berger M, Crown W, et al. Improving transparency to build trust in real-world secondary data studies for hypothesis testing—Why, what, and how: recommendations and a road map from the Real-World Evidence Transparency Initiative. *Value Health* 2020;23(9):1128-36. doi: 10.1016/j.jval.2020.04.002
3. INAHTA, HTAi. HTA glossary. Available from: <http://htaglossary.net/HomePage> [Accessed 17 Mar 2020].
4. Berger ML, Sox H, Willke RJ, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: recommendations from the Joint ISPOR-ISPE Special Task Force on Real-World Evidence in Health Care Decision Making. *Value Health* 2017;20(8):1003-08. doi: 10.1016/j.jval.2017.08.3019
5. O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2020;1-4. doi: 10.1017/S0266462320000215
6. NASEM. National Academies of Sciences, Engineering, Medicine. Examining the impact of real-world evidence on medical product development: proceedings of a workshop series. Washington, DC: The National Academies Press 2019.
7. Chow IHI, Tang CH, You SL, et al. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus DNA testing and Pap smear for cervical cancer screening in a publicly financed health-care system. *Br J Cancer* 2010;103(12):1773-82. doi: 10.1038/sj.bjc.6605974
8. Kim HS, Lee SH, Kim H, et al. Statin-related aminotransferase elevation according to baseline aminotransferases level in real practice in Korea. *J Clin Pharm Ther* 2016;41(3):266-72. doi: 10.1111/jcpt.12377
9. Garrison LP, Jr., Neumann PJ, Erickson P, et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health*

2007;10(5):326-35. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x

10. Motheral BR, Fairman KA. The use of claims databases for outcomes research: rationale, challenges, and strategies. *Clin Ther* 1997;19:346-66.

11. Makady A, de Boer A, Hillege H, et al. What Is real-world data? A review of definitions based on literature and stakeholder interviews. *Value Health* 2017;20(7):858-65. doi: 10.1016/j.jval.2017.03.008

12. Li L, Jick S, Gopalakrishnan C, et al. Metformin use and risk of lactic acidosis in people with diabetes with and without renal impairment: a cohort study in Denmark and the UK. *Diabet Med* 2017;34(4):485-89. doi: 10.1111/dme.13203

13. FDA. FDA's Sentinel Initiative: US Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/safety/fdas-sentinel-initiative> [Accessed 3 Mar 2020].

14. FDA. Real-world evidence: US Food and Drug Administration. Available from: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence> [Accessed 22 Jun 2019].

15. Hampson G, Towse A, Dreitlein B, et al. Real world evidence for coverage decisions: opportunities and challenges. A report from the 2017 ICER membership policy summit: Boston Institute for Clinical and Economic Review; 2018. Available from: <https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/03/ICER-Real-World-Evidence-White-Paper-03282018.pdf> [Accessed 22 Dec 2019].

16. Murphy G. Use of real-world evidence in single drug technology assessment processes by health technology assessment and regulatory organizations Ottawa, ON: CADTH; 2018. Available from: <https://www.cadth.ca/use-real-world-evidence-single-drug-technology-assessment-processes-health-technology-assessment-and> [Accessed 19 Dec 2019].

17. Fashoyin-Aje LA, Fernandes LL, Lemery S, et al. Asian representation in clinical trials of new drugs for the treatment of cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35(15_suppl):6564-64. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.6564

18. Alemayehu C, Mitchell G, Nikles J. Barriers for conducting clinical trials in developing countries- a systematic review. *International Journal for Equity in Health*

2018;17(1) doi: 10.1186/s12939-018-0748-6

19. Downing NS, Shah ND, Neiman JH, et al. Participation of the elderly, women, and minorities in pivotal trials supporting 2011–2013 U.S. Food and Drug Administration approvals. *Trials* 2016;17(1) doi: 10.1186/s13063-016-1322-4

20. Lee E, Ryan S, Birmingham B, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78(4):330-41. doi: 10.1016/j.clpt.2005.06.013

21. NICE. Rheumatoid arthritis in adults: management. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng100> [Accessed 20 Jul 2019].

22. Louthrenoo W, Kasitanon N, Katchamart W, et al. 2016 updated Thai Rheumatism Association recommendations for the use of biologic and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheu Dis* 2017;20(9):1166-84. doi: 10.1111/1756-185x.13130

23. NICE. Percutaneous vertebroplasty and percutaneous balloon kyphoplasty for treating osteoporotic vertebral compression fractures. Technology appraisal guidance [TA279]: UK National Institute for Health and Care Excellence; 2013. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta279> [Accessed 3 Feb 2020].

24. Cheng HM, Chiou LJ, Chen TC, et al. Real-world cost-effectiveness of drug-eluting stents vs. bare-metal stents for coronary heart disease: a five-year follow-up study. *Health Policy* 2019;123(2):229-34. doi: 10.1016/j.healthpol.2018.11.010

25. NHISS. The statistics of national health insurance in Korea: population with health insurance coverage: National Health Insurance Sharing Service. Available from: <https://nhiss.nhis.or.kr/bd/ad/bdada013cv.do> [Accessed 9 Jun 2019].

26. ACE. Drug evaluation methods and process guide (Version 2): Agency for Care Effectiveness; 2019. Available from: [https://www.ace-hta.gov.sg/public-data/our-process-and-methods/ACE%20methods%20and%20process%20guide%20for%20drug%20evaluation%20\(20%20Dec%202019\).pdf](https://www.ace-hta.gov.sg/public-data/our-process-and-methods/ACE%20methods%20and%20process%20guide%20for%20drug%20evaluation%20(20%20Dec%202019).pdf) [Accessed 15 Sep 2020].

27. Youngkong S, Baltussen R, Tantivess S, et al. Multicriteria decision analysis for

- including health interventions in the Universal Health Coverage benefit package in Thailand. *Value Health* 2012;15(6):961-70. doi: 10.1016/j.jval.2012.06.006
28. Rubinstein YR, Groft SC, Bartek R, et al. Creating a global rare disease patient registry linked to a rare diseases biorepository database: Rare Disease-HUB (RD-HUB). *Contemp Clin Trials* 2010;31(5):394-404. doi: 10.1016/j.cct.2010.06.007
29. Ozer-Stillman I, Strand L, Chang J, et al. Meta-analysis for the association between overall survival and progression-free survival in gastrointestinal stromal tumor. *Clin Cancer Res* 2015;21(2):295-302. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-14-1779
30. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist* 2008;13(S2):19-21. doi: 10.1634/theoncologist.13-s2-19
31. Grigore B, Ciani O, Dams F, et al. Surrogate endpoints in health technology assessment: an international review of methodological guidelines. *Pharmacoeconomics* 2020;38(10):1055-70. doi: 10.1007/s40273-020-00935-1
32. Sullivan E. Clinical trial endpoints: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (US FDA). Available from: <https://www.fda.gov/media/84987/download> [Accessed 22 Jun 2019].
33. NICE. Sorafenib for treating advanced hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance [TA474]: UK National Institute for Health and Care Excellence; 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta474> [Accessed 22 Jun 2019].
34. LLSC. Facts and statistics: blood cancers: Leukemia & Lymphoma Society of Canada. Available from: <https://www.llscanada.org/disease-information/facts-and-statistics> [Accessed 22 Jun 2019].
35. Ramagopalan SV, Simpson A, Sammon C. Can real-world data really replace randomised clinical trials? *BMC Med* 2020;18(1) doi: 10.1186/s12916-019-1481-8
36. Eichler H-G, Abadie E, Breckenridge A, et al. Bridging the efficacy–effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10(7):495-506. doi: 10.1038/nrd3501
37. Sabirin J, Md Fuzi SA, Shafie AA. Single use dialyser versus reuse dialyser. Putrajaya: Malaysian Health Technology Assessment Section, Ministry of Health, 2014.

38. MSAC. 1276 - National Cervical Screening Program renewal: Australian Government, Department of Health, Medical Services Advisory Committee; 2016. Available from: <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1276-public> [Accessed 2 Mar 2020].
39. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383(9916):524-32. doi: 10.1016/s0140-6736(13)62218-7
40. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, et al. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer* 2011;47(6):864-71. doi: 10.1016/j.ejca.2011.01.008
41. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med* 2013;11(1):227. doi: 10.1186/1741-7015-11-227
42. Tuffaha HW, Scuffham PA. The Australian managed entry scheme: are we getting it right? *Pharmacoeconomics* 2018;36(5):555-65. doi: 10.1007/s40273-018-0633-6
43. Morshed S, Tornetta P, 3rd, Bhandari M. Analysis of observational studies: a guide to understanding statistical methods. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91 Suppl 3:50-60. doi: 10.2106/JBJS.H.01577
44. Bowrin K, Briere JB, Levy P, et al. Cost-effectiveness analyses using real-world data: an overview of the literature. *J Med Econ* 2019;22(6):545-53. doi: 10.1080/13696998.2019.1588737
45. Haneuse S. Distinguishing Selection Bias and Confounding Bias in Comparative Effectiveness Research. *Med Care* 2016;54(4):e23-9. doi: 10.1097/MLR.0000000000000011
46. NICE. Lesinurad for treating chronic hyperuricaemia in people with gout. Technology appraisal guidance [TA506]: UK National Institute for Health and Care Excellence; 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta506> [Accessed 22 Jun 2019].

47. Lee C, Luo Z, Ngiam KY, et al. Big healthcare data analytics: challenges and applications. In: Khan SU, Zomaya AY, Abbas A, eds. Handbook of large-scale distributed computing in smart healthcare: Springer 2017:11-41.
48. Shafie AA, Tan YP, Liao SY, et al. Registry based analysis of cost-of-illness study among stage C heart failure patients at Hospital Queen Elizabeth II, Sabah, Malaysia. *Health Policy Techn* 2019;8:51-60. doi: 10.1016/j.hlpt.2019.01.002
49. Morton SC, Costlow MR, Graff JS, et al. Standards and guidelines for observational studies: quality is in the eye of the beholder. *J Clin Epidemiol* 2016;71:3-10. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.10.014
50. Schardt C, Adams MB, Owens T, et al. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak* 2007;7(1):16. doi: 10.1186/1472-6947-7-16
51. Pruis S-L, Aziz MIA, Pearce F, et al. Cost-effectiveness analysis of Sunitinib versus Interferon-Alfa for first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma in Singapore. *Int J Technol Assess Health Care* 2019;35(2):126-33. doi: 10.1017/s0266462319000059
52. Sander JW. New antiepileptic drugs in practice - how do they perform in the real world? *Acta Neurol Scand* 2005;112(s181):26-29. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00505.x
53. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ* 1996;313(7052):275-83. doi: 10.1136/bmj.313.7052.275
54. Makady A, Ham RT, de Boer A, et al. Policies for use of real-world data in Health Technology Assessment (HTA): a comparative study of six HTA agencies. *Value Health* 2017;20(4):520-32. doi: 10.1016/j.jval.2016.12.003
55. Elston J, Taylor RS. Use of surrogate outcomes in cost-effectiveness models: a review of United Kingdom health technology assessment reports. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25(1):6-13. doi: 10.1017/S0266462309090023
56. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. Methods for the economic

evaluation of health care programme. Third edition: Oxford: Oxford University Press 2005.

57. Wang P, Liu GG, Jo M-W, et al. Valuation of EQ-5D-5L health states: a comparison of seven Asian populations. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2019;19(4):445-51. doi: 10.1080/14737167.2019.1557048

58. Lam H. Estimating the EQ-5D-5L value set for the Philippines (final report): Foundation for the Advancement of Clinical Epidemiology Incorporated, 2018.

59. Lin H-W, Li C-I, Lin F-J, et al. Valuation of the EQ-5D-5L in Taiwan. *PLoS One* 2018;13(12):e0209344. doi: 10.1371/journal.pone.0209344

60. Shiroyiwa T, Ikeda S, Noto S, et al. Comparison of value set based on DCE and/or TTO data: scoring for EQ-5D-5L health states in Japan. *Value Health* 2016;19(5):648-54. doi: 10.1016/j.jval.2016.03.1834

61. Kim S-H, Ahn J, Ock M, et al. The EQ-5D-5L valuation study in Korea. *Qual Life Res* 2016;25(7):1845-52. doi: 10.1007/s11136-015-1205-2

62. Jensen RE, Potosky AL, Moinpour CM, et al. United States population-based estimates of Patient-Reported Outcomes measurement information system symptom and functional status reference values for individuals with cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(17):1913-20. doi: 10.1200/jco.2016.71.4410

63. Teerawattananon Y, Rattanavipapong W, Lin LW, et al. Landscape analysis of health technology assessment (HTA): systems and practices in Asia. *Int J Technol Assess Health Care* 2019;35(6):416-21. doi: 10.1017/s0266462319000667

64. Snyder CF, Aaronson NK, Choucair AK, et al. Implementing patient-reported outcomes assessment in clinical practice: a review of the options and considerations. *Qual Life Res* 2012;21(8):1305-14. doi: 10.1007/s11136-011-0054-x

65. Ueno N, Banno S, Endo Y, et al. Treatment status and safety of crizotinib in 2028 Japanese patients with ALK-positive NSCLC in clinical settings. *Jpn J Clin Oncol* 2019;49(7):676-86. doi: 10.1093/jjco/hyz049

66. Blackhall F, Kim D-W, Besse B, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in

- previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9(11):1625-33. doi: 10.1097/jto.0000000000000318
67. Biswas P. Pharmacovigilance in Asia. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4(Suppl 1):S7-S19. doi: 10.4103/0976-500X.120941
68. Yang Y, Wu F-P, Wang W-J, et al. Real life efficacy and safety of direct-acting antiviral therapy for treatment of patients infected with hepatitis C virus genotypes 1, 2 and 3 in northwest China. *World J Gastroenterol* 2019;25(44):6551-60. doi: 10.3748/wjg.v25.i44.6551
69. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: basic facts. *Drug Inf J* 2008;42(5):409-19. doi: 10.1177/009286150804200501
70. Huang YL, Moon J, Segal JB. A comparison of active adverse event surveillance systems worldwide. *Drug Saf* 2014;37(8):581-96. doi: 10.1007/s40264-014-0194-3
71. CIOMS. Final Report of CIOMS Working Group VIII: practical aspects of signal detection in pharmacovigilance. Geneva: CIOMS; 2010. Available from: https://cioms.ch/working_groups/working-group-viii [Accessed 9 Jan 2020].
72. Sculpher M, Pang F, Manca A, et al. Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies. *Health Technol Assess* 2004;8(49) doi: 10.3310/hta8490
73. Loong HH, Wong CKH, Leung LKS, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab compared to standard of care as first line treatment for patients with advanced melanoma in Hong Kong. *Cost Eff Resour Alloc* 2020;18(1) doi: 10.1186/s12962-020-0200-9
74. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017;390(10105):1853-62. doi: 10.1016/s0140-6736(17)31601-x
75. Blommestein HM, Franken MG, Uyl-de Groot CA. A practical guide for using registry data to inform decisions about the cost effectiveness of new cancer drugs: lessons learned from the PHAROS registry. *Pharmacoeconomics* 2015;33(6):551-60.

doi: 10.1007/s40273-015-0260-4

76. Minelli C, Baio G. Value of information: a tool to improve research prioritization and reduce waste. *PLoS Med* 2015;12(9):e1001882. doi: 10.1371/journal.pmed.1001882

77. Shafie AA, Ahmad N, Naidoo J, et al. Estimating the population health and economic impacts of introducing a pneumococcal conjugate vaccine in Malaysia- an economic evaluation. *Hum Vaccin Immunother* 2020;1-9. doi: 10.1080/21645515.2019.1701911

78. Arnet I, Kooij MJ, Messerli M, et al. Proposal of standardization to assess adherence with medication records: methodology matters. *Ann Pharmacother* 2016;50(5):360-8. doi: 10.1177/1060028016634106

79. Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *Biomed Res Int* 2015;2015:217047. doi: 10.1155/2015/217047

80. Tu JV, Willison DJ, Silver FL, et al. Impracticability of informed consent in the registry of the Canadian Stroke Network. *N Engl J Med* 2004;350(14):1414-21. doi: 10.1056/nejmsa031697

81. Voon HY, Shafie AA, Bujang MA, et al. Cost effectiveness analysis of carbetocin during cesarean section in a high volume maternity unit. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2018;44(1):109-16. doi: 10.1111/jog.13486

82. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide (3rd edition) Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2014. Available from: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/registries-guide-3rd-edition_research.pdf [Accessed 23 Dec 2019].

83. Tan J, Peng X, Shu X, et al. Technical guidance for developing patient registry databases. *Chin J Evid Based Med* 2019;19(7):771-8. doi: 10.7507/1672-2531.201904161

84. SSO. Singapore Statutes Online. National Registry of Diseases Act (Chapter 201B) Available from: <https://sso.agc.gov.sg/Act/NRDA2007> [Accessed 23 Dec 2019].

85. Ferver K, Burton B, Jesilow P. The use of claims data in healthcare research. *Open Public Health J* 2009;2(1):11-24. doi: 10.2174/1874944500902010011
86. Suwantika AA, Zakiah N, Kusuma ASW, et al. Impact of switch options on the economics of Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) introduction in Indonesia. *Vaccines* 2020;8(2):233. doi: 10.3390/vaccines8020233
87. Shin S, Kim YH, Hwang JS, et al. Economic evaluation of prostate cancer screening test as a national cancer screening program in South Korea. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(8):3383-9. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.8.3383
88. Birnbaum H, Cremieux P, Greenberg P, et al. Using healthcare claims data for outcomes research and pharmacoeconomic analyses. *Pharmacoeconomics* 1999;16(1):1-8.
89. Pempa, Luz ACG, Luangasanatip N, et al. Economic evaluation of rotavirus vaccination in children of Bhutan. *Vaccine* 2020;38(32):5049-59. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.05.035
90. FDA. US FDA Guidance document: use of electronic health record data in clinical investigations guidance for industry 2018. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-electronic-health-record-data-clinical-investigations-guidance-industry> [Accessed 26 Dec 2019].
91. Mahendraratnam N. Determining real world data's fitness for use and the role of reliability 2019. Available from: <https://healthpolicy.duke.edu/publications/determining-real-world-data%E2%80%99s-fitness-use-and-role-reliability> [Accessed 20 Dec 2019].
92. Wang W, Gao P, Wu J, et al. Technical guidance for developing research databases using existing health and medical data. *Chin J Evid Based Med* 2019;19(7):763-70. doi: 10.7507/1672-2531.201904160
93. NSSO. Key indicators of social consumption in India: Health (NSSO 71st round, January-June 2014). New Delhi: National Sample Survey Office (National Statistical Office, Government of India); 2015. Available from:

<https://ruralindiaonline.org/library/resource/health-in-india-nss-71st-round-january-june-2014/> [Accessed 22 Feb 2020].

94. Tantivess S, Yothasamut J, Saengsri W. Utilisation of evidence from Thailand's National Health Examination Survey in policy development: finding the weakest link. *Health Res Policy Syst* 2019;17(1):104. doi: 10.1186/s12961-019-0512-4
95. Hunger M, Schwarzkopf L, Heier M, et al. Official statistics and claims data records indicate non-response and recall bias within survey-based estimates of health care utilization in the older population. *BMC Health Serv Res* 2013;13(1):1. doi: 10.1186/1472-6963-13-1
96. Chugh Y, Dhiman RK, Premkumar M, et al. Real-world cost-effectiveness of pan-genotypic Sofosbuvir-Velpatasvir combination versus genotype dependent directly acting anti-viral drugs for treatment of hepatitis C patients in the universal coverage scheme of Punjab state in India. *PLoS One* 2019;14(8):e0221769. doi: 10.1371/journal.pone.0221769
97. Eurostat. Guidelines for the development and criteria for the adoption of health survey instruments Luxembourg; Office for Official Publications of the European Communities; 2005. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3859598/5890585/KS-CC-05-003-EN.PDF/240dbb94-25be-4d07-aa73-601552886f84> [Accessed 22 Feb 2020].
98. Kelley K, Clark B, Brown V, et al. Good practice in the conduct and reporting of survey research. *Int J Qual Health Care* 2003;15:261-6.
99. Radin JM, Wineinger NE, Topol EJ, et al. Harnessing wearable device data to improve state-level real-time surveillance of influenza-like illness in the USA: a population-based study. *Lancet Digit Health* 2020;2(2):e85-e93. doi: 10.1016/s2589-7500(19)30222-5
100. Oliver N, Lepri B, Sterly H, et al. Mobile phone data for informing public health actions across the COVID-19 pandemic life cycle. *Sci Adv* 2020;6(23):eabc0764. doi: 10.1126/sciadv.abc0764
101. Han H, Ma X, Oyama K. Flexible detection of fall events using bidirectional EMG

sensor. *Stud Health Technol Inform* 2017;245:1225.

102. CTTI. Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI) recommendations: advancing the use of mobile technologies for data capture and improved clinical trials 2017. Available from: www.ctti-clinicaltrials.org/files/mobile-devices-recommendations.pdf [Accessed 4 Feb 2020].

103. Byrom B, Watson C, Doll H, et al. Selection of and evidentiary considerations for wearable devices and their measurements for use in regulatory decision making: Recommendations from the ePRO Consortium. *Value Health* 2018;21(6):631-39. doi: 10.1016/j.jval.2017.09.012

104. Sauerbrei W, Abrahamowicz M, Altman DG, et al. STREngthening analytical thinking for observational studies: the STRATOS initiative. *Stat Med* 2014;33(30):5413-32. doi: 10.1002/sim.6265

105. AHRQ. Developing a protocol for observational comparative effectiveness research: a user's guide Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK126190/> [Accessed 6 Feb 2020].

106. Berger ML, Martin BC, Husereau D, et al. A questionnaire to assess the relevance and credibility of observational studies to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health* 2014;17(2):143-56. doi: 10.1016/j.jval.2013.12.011

107. ENCePP. Checklist for study protocols (revision 2): The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. Available from: http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/checkListProtocols.shtml [Accessed 6 Feb 2020].

108. ENCePP. Guide on methodological standards in pharmacoepidemiology (revision 4). EMA/95098/2010. Available from: http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml.

109. FDA. US FDA Guidance for industry: good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment (pharmacovigilance guidance): Center for Drug

Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); 2005. Available from: <https://www.fda.gov/media/71546/download> [Accessed 6 Feb 2020].

110. Dreyer NA, Schneeweiss S, McNeil BJ, et al. GRACE principles: recognizing high-quality observational studies of comparative effectiveness. *Am J Manag Care* 2010;16:467e71.

111. Dreyer NA, Velentgas P, Westrich K, et al. The GRACE checklist for rating the quality of observational studies of comparative effectiveness: a tale of hope and caution. *J Manage Care Pharm* 2014;20(3):301-08. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.3.301

112. Berger ML, Mamdani M, Atkins D, et al. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force. *Value Health* 2009;12(8):1044-52. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x

113. Cox E, Martin BC, Van Staa T, et al. Good research practices for comparative effectiveness research: Approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force report—part II. *Value Health* 2009;12(8):1053-61. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x

114. Johnson ML, Crown W, Martin BC, et al. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force report -- part III. *Value in Health* 2009;12(8):1062-73. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x

115. Motheral B, Brooks J, Clark MA, et al. A checklist for retrospective database studies—report of the ISPOR task force on retrospective databases. *Value Health* 2003;6:90-7.

116. Berger ML, Dreyer N, Anderson F, et al. Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR Good Research Practices Task Force

- report. *Value Health* 2012;15(2):217-30. doi: 10.1016/j.jval.2011.12.010
117. PCORI. The PCORI methodology report 2013: PCORI (Patient-Centered Outcomes Research Institute) Methodology Committee; 2013. Available from: <http://www.pcori.org/assets/2013/11/PCORI-Methodology-Report.pdf> [Accessed 7 Feb 2020].
118. Peng X, Shu X, Tan J, et al. Technical guidance for designing observational studies to assess therapeutic outcomes using real-world data. *Chin J Evid Based Med* 2019;19(7):779-86. doi: 10.7507/1672-2531.201904164
119. Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61(4):344-49. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008
120. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med* 2015;12(10):e1001885. doi: 10.1371/journal.pmed.1001885
121. Qiu Y, Xiao Y, Zhao K, et al. Health technology assessment on the Da Vinci Surgical System using real world data in China. *Int J Technol Assess Health Care*;33:41.
122. Oude Rengerink K, Kalkman S, Collier S, et al. Series: pragmatic trials and real world evidence: paper 3. patient selection challenges and consequences. *J Clin Epidemiol* 2017;89:173-80. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.12.021
123. Worsley SD, Oude Rengerink K, Irving E, et al. Series: pragmatic trials and real world evidence: paper 2. setting, sites, and investigator selection. *J Clin Epidemiol* 2017;88:14-20. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.003
124. Gamerman V, Cai T, Elsässer A. Pragmatic randomized clinical trials: best practices and statistical guidance. *Health Serv Outcomes Res Methodol* 2018;19(1):23-35. doi: 10.1007/s10742-018-0192-5
125. GetReal. Publications: pragmatic trial paper series. Available from: <https://www.pragmagic.eu/JCEPragmaticTrialsSeries> [Accessed 7 Feb 2020].
126. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, et al. The PRECIS-2 tool: designing trials that

are fit for purpose. *BMJ* 2015;350:h2147. doi: 10.1136/bmj.h2147

127. Wen Z, Li L, Liu Y, et al. Technical guidance for pragmatic randomized controlled trials. *Chin J Evid Based Med* 2019;19(7):794-802. doi: 10.7507/1672-2531.201904163

128. Ford I, Norrie J. Pragmatic trials. *N Engl J Med* 2016;375(5):454-63. doi: 10.1056/NEJMr1510059

129. FDA. FDA-AACR Real world evidence workshop (presentation slides). MD: US FDA, American Association for Cancer Research, 2019.

130. Carrigan G, Whipple S, Capra WB, et al. Using electronic health records to derive control arms for early phase single-arm lung cancer trials: Proof-of-concept in randomized controlled trials. *Clin Pharmacol Ther* 2020;107(2):369-77. doi: 10.1002/cpt.1586

131. Doring JH, Lampert A, Hoffmann GF, et al. Thirty years of orphan drug legislation and the development of drugs to treat rare seizure conditions: a cross sectional analysis. *PLoS One* 2016;11(8):e0161660. doi: 10.1371/journal.pone.0161660

132. Schmidli H, Haring DA, Thomas M, et al. Beyond randomized clinical trials: use of external controls. *Clin Pharmacol Ther* 2020;107(4):806-16. doi: 10.1002/cpt.1723

133. Katz R. FDA update. *Epilepsy Res* 2006;68(1):85-94. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2005.09.034

134. Hsing AW, Ioannidis JP. Nationwide population science: lessons from the Taiwan National Health Insurance Research Database. *JAMA Intern Med* 2015;175(9):1527-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3540

135. Lin LY, Warren-Gash C, Smeeth L, et al. Data resource profile: the National Health Insurance Research Database (NHIRD). *Epidemiol Health* 2018;40:e2018062. doi: 10.4178/epih.e2018062

136. Xafis V, G.O. Schaefer, M.K. Labude, I. Brassington, A. Ballantyne, H.Y. Lim, W. Lipworth, T. Lysaght, C. Stewart, S. Sun, G.T. Laurie, and E.S. Tai. An Ethics Framework for Big Data in Health and Research. *Asian Bioethics Review* 2019;11:227-54. doi: 10.1007/s41649-019-00099-x

137. Lipworth W. Real-world Data to Generate Evidence About Healthcare Interventions. *Asian Bioethics Review* 2019;11:289-98. doi: 10.1007/s41649-019-00095-1
138. HTAi. Background paper for HTAi Asia Policy Forum 2018: improving access to high cost technologies in the Asia Pacific region Jakarta, Indonesia 2018. Available from: https://htai.org/wp-content/uploads/2019/06/HTAi_asia-policy-forum_2018-background-paper_final.pdf [Accessed 9 Apr 2020].
139. NCI. National Cancer Institute (NCI) Metathesaurus. Available from: <https://ncimeta.nci.nih.gov/ncimbrowser/> [Accessed 6 Feb 2020].
140. Miller RS, Wong JL. Using oncology real-world evidence for quality improvement and discovery: the case for ASCO's CancerLinQ. *Future Oncol* 2018;14(1):5-8. doi: 10.2217/fon-2017-0521
141. Teerawattananon Y, Mugford M, Tangcharoensathien V. Economic evaluation of palliative management versus peritoneal dialysis and hemodialysis for end-stage renal disease: evidence for coverage decisions in Thailand. 2007;10(1):61-72. doi: 10.1111/j.1524-4733.2006.00145.x
142. Berger ML, Daniel G, Frank K. A framework for regulatory use of real-world evidence 2017. Available from: <https://healthpolicy.duke.edu/publications/real-world-evidence-white-paper> [Accessed 20 Dec 2019].
143. Khozin S, Blumenthal GM, Pazdur R. Real-world data for clinical evidence generation in oncology. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(11) doi: 10.1093/jnci/djx187
144. KLRI. Personal information protection act (English version): Korea Legislative Research Institute. Available from: <http://www.law.go.kr/lsInfoP.do?lsiSeq=142563&chrClsCd=010203&urlMode=engLsInfoR&viewCls=engLsInfoR#0000> [Accessed 20 Aug 2020].
145. CMS. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) 2008-2010 Data Entrpreneurs' Synthetic Public Use File (DE-SynPUF). Available from: https://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Downloadable-Public-Use-Files/SynPUFs/DE_Syn_PUF [Accessed 3 Feb 2020].

146. Baltussen R, Leidl R, Ament A. Real world designs in economic evaluation: bridging the gap between clinical research and policy-making. *Pharmacoeconomics* 1999;16(5)
147. Bell H, Wailoo A, Hernandez M, et al. The use of real-world data for the estimation of treatment effects in NICE decision making. Report by the Decision Support Unit 2016
148. Pongchaiyakul C, Nanagara R, Songpatanasilp T, et al. Cost-effectiveness of denosumab for high-risk postmenopausal women with osteoporosis in Thailand. *J Med Econ* 2020;1. doi: 10.1080/13696998.2020.1730381
149. Pruis SL, Aziz MIA, Pearce F, et al. Cost-effectiveness analysis of sunitinib versus interferon-alfa for first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma in Singapore. *Int J Technol Assess Health Care* 2019;35(2):126-33. doi: 10.1017/S0266462319000059
150. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002;359(9302):248-52. doi: 10.1016/s0140-6736(02)07451-2
151. Gurwitz J, Sykora K, Mamdani M, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 1. Role and design. *The BMJ* 2005;330
152. Corrao G. Building reliable evidence from realworld data: methods, cautiousness and recommendations. 2013;10(3) doi: 10.2427/8981
153. Black DA, Hsu Y-C, Sanders SG, et al. The Methuselah Effect: the pernicious impact of unreported deaths on old-age mortality estimates. *Demography* 2017;54(6):2001-24. doi: 10.1007/s13524-017-0623-x
154. Bayani D, Uy G, Almirol B, et al. Economic evaluation of renal replacement coverage policies in the Philippines. unpublished, 2019.
155. Norgaard M, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP. Confounding in observational studies based on large health care databases: problems and potential solutions - a primer for the clinician. *Clin Epidemiol* 2017;9:185-93. doi: 10.2147/CLEP.S129879
156. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration.

Epidemiology 2007;18(6):805-35. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181577511

157. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007;370(9596):1453-57. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61602-X

158. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *PLOS Medicine* 2015;12(10):e1001885. doi: 10.1371/journal.pmed.1001885

159. Faria R, Alava M, Manca A, et al. NICE Decision Support Unit Technical Support Document 17: The use of observational data to inform estimates of treatment effectiveness in technology appraisal: Methods for comparative individual patient data 2015. [Accessed January 1 2020].

160. Chan K, Nam S, Evans B, et al. Developing a framework to incorporate real-world evidence in cancer drug funding decisions: the Canadian Real-world Evidence for Value of Cancer Drugs (CanREValue) collaboration. *BMJ Open* 2020;10(1):e032884. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032884

161. Council MR. Using natural experiments to evaluate population health interventions: guidance for producers and users of evidence. [Accessed February 10 2020].

162. McCaffrey DF, Griffin BA, Almirall D, et al. A tutorial on propensity score estimation for multiple treatments using generalized boosted models. *Stat Med* 2013;32(19):3388-414. doi: 10.1002/sim.5753

163. Lin LW, Teng GG, Lim AYN, et al. Cost-effectiveness of an adherence-enhancing intervention for gout based on real-world data. *Int J Rheum Dis* 2019;22(4):545-54. doi: 10.1111/1756-185X.13446

164. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med* 2015;34(28):3661-79. doi: 10.1002/sim.6607

165. Faria R, Alava M, Manca A, et al. NICE Decision Support Unit Technical Support

Document 17: The use of observational data to inform estimates of treatment effectiveness in technology appraisal: Methods for comparative individual patient data. Report by the Decision Support Unit 2015

166. Kamo T, Momosaki R, Suzuki K, et al. Effectiveness of Intensive Rehabilitation Therapy on Functional Outcomes After Stroke: A Propensity Score Analysis Based on Japan Rehabilitation Database. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2019;28(9):2537-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.06.007>

167. Khor Sea. Real world costs and cost-effectiveness of rituximab for diffuse large B-cell lymphoma patients: a population-based analysis. *BMC Cancer* 2014;14(586) doi: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/586>

168. Normand S, Sykora K, Li P, et al. Readers guide to critical appraisal of cohort studies: 3. Analytical strategies to reduce confounding. *The BMJ* 2005;330

169. Angrist JD, Imbens GW, Rubin DB. Identification of causal effects using instrumental variables. *J Am Stat Assoc* 1996;91(434):444-55. doi: 10.2307/2291629

170. Ertefaie A, Small DS, Flory JH, et al. A tutorial on the use of instrumental variables in pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26(4):357-67. doi: 10.1002/pds.4158

171. Winn AN, Shah GL, Cohen JT, et al. The real world effectiveness of hematopoietic transplant among elderly individuals with multiple myeloma. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(8) doi: 10.1093/jnci/djv139

172. Manca A, Palmer S. Handling missing data in patient-level cost-effectiveness analysis alongside randomised clinical trials. *Appl Health Econ Health Policy* 2005;4(2)

173. Manca A, Palmer S. Handling Missing Data in Patient-Level Cost-Effectiveness Analysis alongside Randomised Clinical Trials. *Applied Health Economics and Health Policy* 2005;4(2)

174. Thein HH, Isaranuwatthai W, Qiao Y, et al. Cost-effectiveness analysis of potentially curative and combination treatments for hepatocellular carcinoma with person-level data in a Canadian setting. *Cancer Med* 2017;6(9):2017-33. doi: 10.1002/cam4.1119

175. Jones MP. Indicator and stratification methods for missing explanatory variables in multiple linear regression. *J Am Stat Assoc* 1996;91(433):222-30. doi: 10.2307/2291399
176. Mason AJ, Gomes M, Grieve R, et al. A Bayesian framework for health economic evaluation in studies with missing data. *Health Econ* 2018;27(11):1670-83. doi: 10.1002/hec.3793
177. Faria R, Gomes M, Epstein D, et al. A guide to handling missing data in cost-effectiveness analysis conducted within randomised controlled trials. *PharmacoEconomics* 2014;32(12):1157-70. doi: 10.1007/s40273-014-0193-3
178. Stinnett A, Mullahy J. Net Health Benefits: A New Framework for the Analysis of Uncertainty in Cost-Effectiveness Analysis. *Med Decision Making* 1998
179. Hoch JS, Briggs AH, Willan AR. Something old, something new, something borrowed, something blue: a framework for the marriage of health econometrics and cost-effectiveness analysis. *Health Econ* 2002;11(5):415-30. doi: 10.1002/hec.678
180. Hoch JS, Rockx MA, Krahn AD. Using the net benefit regression framework to construct cost-effectiveness acceptability curves: an example using data from a trial of external loop recorders versus Holter monitoring for ambulatory monitoring of "community acquired" syncope. *BMC Health Serv Res* 2006;6:68. doi: 10.1186/1472-6963-6-68
181. Liao CH, Tan EC, Chen CC, et al. Real-world cost-effectiveness of laparoscopy versus open colectomy for colon cancer: a nationwide population-based study. *Surg Endosc* 2017;31(4):1796-805. doi: 10.1007/s00464-016-5176-3
182. Platt RW, Hutcheon JA, Suissa S. Immortal time bias in epidemiology. *Curr Epidemiol Rep* 2019;6(1):23-27. doi: 10.1007/s40471-019-0180-5
183. Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, et al. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol* 2012;41(3):861-70. doi: 10.1093/ije/dyr213
184. Mansournia MA, Etminan M, Danaei G, et al. Handling time varying confounding in observational research. *BMJ* 2017;359:j4587. doi: 10.1136/bmj.j4587
185. Cain KC, Harlow SD, Little RJ, et al. Bias due to left truncation and left censoring in longitudinal studies of developmental and disease processes. *Am J Epidemiol*

2011;173(9):1078-84. doi: 10.1093/aje/kwq481

186. Kreif N, Grieve R, Radice R, et al. Regression-adjusted matching and double-robust methods for estimating average treatment effects in health economic evaluation. *Health Services and Outcomes Research Methodology* 2013;13(2):174-202. doi: 10.1007/s10742-013-0109-2

187. Abadie A, Imbens GW. Bias-Corrected Matching Estimators for Average Treatment Effects. *Journal of Business & Economic Statistics* 2011;29(1):1-11. doi: 10.1198/jbes.2009.07333

188. van der Laan MJ, Gruber S. Collaborative double robust targeted maximum likelihood estimation. *Int J Biostat* 2010;6(1):17-17. doi: 10.2202/1557-4679.1181

189. Kang JDY, Schafer JL. Demystifying Double Robustness: A Comparison of Alternative Strategies for Estimating a Population Mean from Incomplete Data. *Statist Sci* 2007;22(4):523-39. doi: 10.1214/07-STS227

190. Naimi AI, Cole SR, Kennedy EH. An introduction to g methods. *Int J Epidemiol* 2017;46(2):756-62. doi: 10.1093/ije/dyw323

191. Austin PC, Wu CF, Lee DS, et al. Comparing the high-dimensional propensity score for use with administrative data with propensity scores derived from high-quality clinical data. *Stat Methods Med Res* 2020;29(2):568-88. doi: 10.1177/0962280219842362

192. Sutradhar R, Cook RJ. Analysis of interval-censored data from clustered multistate processes: application to joint damage in psoriatic arthritis. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)* 2008;57(5):553-66. doi: 10.1111/j.1467-9876.2008.00630.x

193. Sutradhar R, Barbera L, Seow H, et al. Multistate Analysis of Interval-Censored Longitudinal Data: Application to a Cohort Study on Performance Status Among Patients Diagnosed With Cancer. *American Journal of Epidemiology* 2010;173(4):468-75. doi: 10.1093/aje/kwq384

194. Venkataramani AS, Bor J, Jena AB. Regression discontinuity designs in healthcare research. *BMJ* 2016;i1216. doi: 10.1136/bmj.i1216

195. Lin DY. Linear regression analysis of censored medical costs. *Biostatistics* 2000;1(1):35-47. doi: 10.1093/biostatistics/1.1.35
196. Bang H, Tsiatis A. Estimating medical costs with censored data. *Biometrika* 2000;87(2):329-43. doi: 10.1093/biomet/87.2.329
197. Glick HA. Sample size and power for cost-effectiveness analysis (Part 1). *Pharmacoeconomics* 2011;29(3):189-98. doi: 10.2165/11585070-000000000-00000
198. Glick HA. Sample size and power for cost-effectiveness analysis (Part 2). *Pharmacoeconomics* 2011;29(4):287-96. doi: 10.2165/11585080-000000000-00000
199. Milea D, Azmi S, Reginald P, et al. A review of accessibility of administrative healthcare databases in the Asia-Pacific region. *J Mark Access Health Policy* 2015;3 doi: 10.3402/jmahp.v3.28076

8 別添資料

8.1. List of real-world data sources available in Asia (non-exhaustive)

Table 8.1. Adapted from: Milea et al.¹⁹⁹ RWD sources supplemented by the REALISE guidance authors.

Country / RWD source	RWD source
Bhutan	
Bhutan cancer Registry	Registry
DHIS-2 (District Health Information System)	EMR
Mother and Child Health tracking system	EMR
Lab Information system	EMR
e-BMSIS (Electronic Bhutan Medical Supplies Inventory System)	EMR
China	
Zhongnan Hospital	EMR
West China Hospital	EMR
Jinhua Municipal Central Hospital database	EMR
The 306th Hospital of PLA, Beijing	EMR
Chinese People's liberation army general hospital database	EMR
Soochow University Affiliates Children's Hospital database	EMR
Urban Employee Basic Medical Insurance database (UEBMI) (Tianjin)	Claims database
UEBMI (Guangzhou)	Claims database
UEBMI (Hebei)	Claims database
Urban Resident Basic Medical Insurance database (URBMI) (Guangzhou)	Claims database
China Health Insurance Research Association (CHIRA) database	Claims database
Zhongshan Hospital	EMR
New Rural Cooperative Medical Scheme (NRCMS)	Claims database
Electronic Health Records (EHR) system - Minhang, Shanghai	EMR
Guangzhao Psychiatric Hospital	EMR
India	
National Health System Cost Database	Claims database
Japan	
Convergence CT Global Research Network (CGRN)	EMR
Medical Data Vision (MDV) EBM Provider	Hospital administration

• Hamamatsu Medical University Database • Osaka University Database Computer Operating System Database Dokkyo Medical University • EMR Retrieval System-Kyoto University Hospital • Nihon University School of Medicine Clinical Data Warehouse • Japan Medical Data Centre (JMDC) Claims database • JammNet • Diagnosis Procedure Code Database • NHI Database • Medi-Trend • Nihon-Chouzai Pharmacy Claim Database • JMIRI Pharmacy Claims Database • Long term care insurance (Kaigo Hoken)	EMR EMR EMR EMR Claims database Claims database EMR Claims database Prescription Prescription Prescription Claims database
Malaysia • United Nations University (UNU)-Casemix database • Electronic Health Management Information System • Acute Stroke Registry Malaysia • Malaysian Thalassaemia Registry • National Dermatology Registry • Malaysian Gastrointestinal Registry • Malaysian National Neonatal Registry • National Cardiovascular Disease Database • National Cancer Patient Registry • National Cardiovascular and thoracic surgical database • National Eye Database • National Inflammatory Arthritis Registry • National Neurology Registry • National Obstetrics Registry (NOR) Malaysia • National Renal Registry • Malaysian Registry of Renal Biopsy • National Transplant Registry • National Trauma Database • National Orthopaedic Registry Malaysia • National Suicide Registry Malaysia • Malaysian Registry of Intensive Care	Hospital administration (discharge records) Hospital administration Registry Registry Registry Registry Registry Registry Registry Registry Registry Registry Registry Registry Registry Registry Registry Registry Registry Registry

Philippines - Philippine Health Insurance Corporation (PhilHealth) Claims Database - Philippine Health Insurance Corporation (PhilHealth) Cost Database for Z-Benefits - Philippine Integrated Disease Surveillance and Response (PIDSR) - Philippine Renal Disease Registry (PRDR) - Field Health Service Information System - National Injury Surveillance System	Claims database Claims database Registry Registry Database Database
Singapore - Casemix database - Medisave database - National Electronics Health Records Database - National Immunization Registry - Various condition-specific registries including Singapore Acute Myocardial Infarction Registry, Singapore Cancer Registry, Singapore Diabetes Registry, Singapore Stroke Registry, Singapore Renal Registry, etc.	Hospital Claims database EMR Registry Registry
South Korea - National Health Insurance Corporation (NHIC) database - Health Insurance Review and Assessment (HIRA) database - NCI Central Cancer Registry - National Institute of Health Clinical Research Information System (CRIS) - All hospitals have EMR systems compliant to HL7 and connected with PACS and OCS for various research	Claims database Claims database Registry Registry (only publicly funded research registries) EMR (with image data)
Taiwan - National Health Insurance (NHI) Database - NHI DAA-treated patients registry - NHI immune oncology drugs treated patient registry - Taiwan Cancer Registry - Cancer screening registries - Adult preventive health information file - Rare disease data - Data of genetic disease - Notifiable disease dataset of confirmed cases - Symptom Surveillance and Reporting System Database	Claims database Registry/Claims database Registry/Claims database Registry Registry Registry Registry Registry Registry Registry

• Infectious diseases database (tuberculosis, HIV/AIDS) • Database of National Immunization Information System • Birth certificate application • Survey for three-hypers series • National Health Interview Survey • Chang Gung Research Database (CGRD) • China Medical University Hospital Clinical Research Data Repository (CMUH-CRDR) • National Taiwan University Hospital Integrated Health Care Information System (NTUH-IHIS) • Taipei Medical University Healthcare System Clinical Data • Taipei Veterans General Hospital Big Data Center (Taipei VGH BDC)	Registry Registry Registry Health survey Health survey EMR EMR EMR EMR EMR
Thailand • Universal Coverage Scheme • Civil Servant Medical Benefits Scheme • Social Security Scheme • Ramathibodi Hospital Database • Buddhachinaraj Hospital Database • Sunpasitthiprasong Hospital • Nakhon Thai Crown Prince Hospital	Claims database Claims database Claims database EMR EMR EMR EMR