別添 1

医薬品リアルワールドリサーチデザインとプロトコルフレームワークに関するガイドライン（試行）

2023 年 2 月

目次

一、概要 1

二、リアルワールドリサーチデザインの主な種類 1

（一）観察研究デザイン 2

（二）実際的臨床試験デザイン 4

（三）シングルアーム試験デザイン 6

三、リアルワールドリリサーチプロトコルの主体のフレームワーク 8

（一）プロトコルの概要 9

（二）研究背景 9

（三）研究目的 9

（四）研究仮説 10

（五）全体的な設計 10

（六）研究集団 10

（七）治療または介入 11

（八）研究におけるエンドポイント 12

（九）ベースライン変数と重要な共変量 13

（十）観察期間/フォローアップ期間と観察/フォローアップ時点 14

（十一）データガバナンス/データ管理計画 14

（十二）バイアスに関する考慮事項 15

（十三）統計解析計画書 15

（十四）品質管理 20

（十五）倫理 20

（十六）登録 21

（十七）プロトコルの改訂 21

（十八）実施の組織 21

四、リアルワールドリサーチデザインに関するその他の考慮事項 21

（一）リアルワールドリサーチ経路の実現可能性 21

（二）対象集団の代表性..21
（三）混合型研究デザイン..22
（四）推定の対象..23
（五）標的臨床試験の模倣..25
五、薬審センターとの意思疎通..25
参考文献..26
附属書 1 用語説明...28
附属書 2 日本語と英語の用語一覧...32

医薬品リアルワールドリサーチデザインとプロトコルフレームワークに関するガイドライン（試行）

一、概要

すでに公布されている「医薬品開発とレビューをサポートするリアルワールドエビデンスに関するガイドライン（試行）」と「リアルワールドエビデンスを生成するためのリアルワールドデータに関するガイドライン（試行）」は、リアルワールドエビデンスに裏付けられた医薬品の開発とレビューの基礎を築いた。リアルワールドリサーチを用いて小児用医薬品、希少疾病用医薬品などの規制上の決定をサポートするためのガイドラインも相次いで公布されている。

このガイドラインでは、治験依頼者によるリアルワールドリサーチの科学的かつ合理的なデザインを導き、リアルワールドリサーチプロトコル作成の技術的要件を明確にするために、医薬品の研究・開発及び評価におけるリアルワールドリサーチデザインとリサーチプロトコル策定の基本的な考察に焦点を当て、医薬品開発におけるリアルワールドリサーチの指針を提供する。

このガイドラインは、リアルワールドリサーチを通じて医薬品評価のための臨床的証拠を取得する場合に適用される。医薬品研究・開発と規制上の決定をサポートするためのリアルワールドエビデンスの適用については、「医薬品開発とレビューをサポートするリアルワールドエビデンスに関するガイドライン（試行）」に記載されている。このガイドラインは、登録以外の研究目的でのリアルワールドリサーチの参考としても使用できる。

二、リアルワールドリサーチデザインの主な種類

リアルワールドリサーチデザインには、観察（または非介入）研究デザインと介入の研究デザイン（実際的臨床試験など）が含まれる。シングルアーム試験デザインは、試験群が介入的または観察的のいずれか特別な形式のデザインであり、その外部対照は通常、リアルワールドデータに基づいて設定される。

（一）観察研究デザイン

観察研究デザインは、コホート研究、症例対照研究、および横断研究などに分けられる。因果推論を目的とした観察研究は、多くの場合、コホート研究で設計されている。このガイドラインの後半で特に指定がない限り、観察研究はコホート研究を指す。

コホート研究は、研究プロトコルで定義されたリアルワールドリサーチの開始時間と転帰の出現時間に基づいて、後ろ向きコホート研究、前向きコホート研究、および後ろ・前向きコホート研究に分けられる。後ろ向きコホート研究は、ヒストリカルデータ、すなわち研究開始前に生成されたデータを収集する。前向きコホート研究は、研究開始後にデータを収集する。後ろ・前向きコホート研究では、既存のヒストリカルデータと研究開始後の両方のデータを収集する。

コホート研究設計では、主に対象集団コホート、因果推論、品質管理の3 つの側面を考慮する。その他の考慮事項については、以下のリサーチプロトコルのセクションで詳しく説明している。

1. 対象集団コホート

対象集団コホートは、データ、即ち研究の治療開始から観察期間の終わりまでの対象集団の縦断的観察データに反映される臨床的懸念に基づいている。対象集団コホートの具体的な定義は、研究目的、選択・除外基準（この研究のための新規ユーザー（このガイドラインでは運用上、次のように定義されている。研究コホートに含める前の十分なウォッシュアウト期間内に研究治療を使用しない症例である）又は新規ユーザー）、データソース、およびデータガバナンス/管理計画に基づいて総合的に検討しなければならない。データソースの多様性を考えると、研究集団の代表性と研究結論の外挿を十分に評価する必要がある。対象集団で収集された重要な変数には、治療（研究コホートおよび対照コホートを含む）、ベースライン、共変量（例えばベースライン共変量、時間依存性変数）、および転帰変数などが含まれている。観察研究のサンプルサイズは、交絡因子や欠損データなどの要因を十分に考慮した上で、統計的仮定の要件を満たさなければならない。通常、特に後ろ向き研究の場合、上限はない。コホート開始のタイミング、観察期間/追跡期間の長さ、および観察時間/訪問時間は、研究中の疾病の特徴、臨床実践、および臨床評価の要求事項に従って決定する。

2. 因果推論

観察研究では、変数間の因果関係の不確実性と複雑性のため、因果推論が困難になる。異なる分析モデルを選択することによって、分析結果が異なることが多いため、結果主導のバイアスを回避するために、設計段階でメイン分析で使用する分析データセット、分析モデル、および対応する統計的仮説を明確にする必要がある。結果をより正確かつ堅牢にするためには、交絡バイアス、選択バイアス、情報バイアスなどの重要なバイアスの識別と制御方法、および欠損データの処理戦略とそれらが基づいている仮説を考慮しなければならない。感度分析と定量的バイアス分析の計画と戦略は、モデル仮説の偏差やさまざまな潜在的なバイアスの原因など、調査

結果に影響を与える可能性のある要因についても十分に考慮すべきである。

3. 品質管理

品質管理の主な目的は、高品質の分析データが得られるように保証することである。一方では、データガバナンス計画（ヒストリカルデータの場合）またはデータ管理計画（データを集める前向き研究の場合）を事前に作成して、生成されたデータが適合性要件を満たしていることを確保する（「リアルワールドエビデンスを生成するためのリアルワールドデータに関するガイドライン（試行）」を参照）。もう一方では、測定ツール、測定単位、評価方法の一貫性を確保するためのものなど、観測された変数の値の精度を保証するための特定の対策を策定する。

（二）実際的臨床試験デザイン

実際的臨床試験（pragmatic clinical trial、PCT）は実用的な臨床試験または効果的な臨床試験とも呼ばれ、リアルワールド臨床実践に可能な限り近い臨床試験を指し、従来のランダム化比較試験（randomized controlled trail、RCT）と観察研究の中間の研究タイプであり、介入研究に属する。RCT とは異なり、PCT 介入は標準的でも非標準的でもあり得る。ランダムにグループ化することも、自然選択で組み入れることもできる。被験者の選択は比較的広い基準に従うことが可能である。介入アウトカムの評価は、臨床的有効性および安全性に限定されない。PCT は、臨床エンドポイントをより多く使用し、従来の RCT で使用可能な代用エンドポイントをあまり使用しない。臨床実践における異なる標準治療を反映するために、複数の治療群を同時に検討することも、用量探索の目的で複数の用量群を設定することもできる。一般的にプラセボ対照試験を設けない。実施が困難なため、盲検法を適用しない場合は、結果として生じるバイアスをどのように推定および制御できるかを検討すべきである。データの収集は通常、患者の毎日の診療記録に依存しているが、固定のフォローアップの時点を

設定することもでき、その時間窓は通常、RCT の時間窓よりも広くなる。観察研究とは異なり、PCT は介入研究であるが、介入の設計はかなりの柔軟性を持っている。

PCT 設計は、以下の要因に焦点を当てなければならない。①リアルワールドエビデンスの生成をサポートするために収集されたデータの適合性。②治療領域と介入措置などがさまざまな形態の日常的な臨床実践に沿っているかどうか。③評価に使用できる症例が十分にあるかどうか（特に臨床結果がまれである場合）。④PCT に参加する各試験センター、さらには異なるデータベース間でもエンドポイントを評価および報告するための方法論の一貫性。⑤バイアスを制御するためにランダム化が使用されたかどうか。⑥盲検法が不可能な場合は、転帰変数、特に患者報告アウトカムに対する非盲検の影響の可能性を検討し、治療群の影響を受けない客観的エンドポイント（脳卒中、死亡など）を使用することにより、非盲検から引き起こされる可能性のあるバイアスを減らすことができる。⑦分析方法の検討は、観察研究の分析方法を参照できる。

実際的ランダム化臨床試験では、治療戦略の選択（単回治療戦略または持続的治療戦略）および有効性のメイン分析の基づくデータセットを具体的に述べることが必要である。P-RCT がランダム化後に出現した治療戦略の変更、用量変更、休薬、転群、データの欠落などの情況は RCT より更に普遍的であるため、RCT が通常 ITT/mITT（ITT を調整する）に基づいてメイン分析を行うのに比べて、P-RCT はプロトコルデータセットに基づくことが更に合理的かどうかを考慮し、或いはより適切なデータセットの定義を考慮し、サンプルサイズの計算時に十分に考慮する必要がある。

（三）シングルアーム試験デザイン

シングルアーム試験の考慮すべき最初の事項は、RCT の実施が困難または重大な倫理的リスクを伴い、生命を脅かし、再発および難治であり、不治であり、または非常にまれな疾病であるなどの前提条件が十分であるかどうかである。シングルアーム試験群は、介入の場合はシングルアーム試験である。非介入の場合はシングルアーム観察研究である。介入的か非介入的かにかかわらず、シングルアーム試験デザインには通常、疾患の自然史コホートデータまたはその他の外部データに基づくヒストリカルコントロールまたは並行群間比較、または目標値対照の形式を用いる外部対照を設けるべきである。バイアスを減らすために、外部比較では、対象集団の特徴（人口統計、ベースラインおよび臨床的特徴など）、診断および治療基準、併用治療、転帰の測定および評価基準など、転帰（予後）に潜在的な影響を与える各要因が試験群と十分に類似しているかどうかを検討することにより、試験群との比較可能性を保証する。また、シングルアーム試験デザインでは、少なくとも次のことを考慮しなければならない。

1. 試験群の設定

試験群の設定は、主に介入と非介入に分けられ、前者がより一般的に使用されている。介入の研究デザインについて、試験群は標準介入を定義し、研究実施過程において規定された介入措置を厳格に実行する必要がある。非介入の研究デザインについては、研究の治療には統一された基準がなく、治療中に患者が同時に他の治療を受ける可能性があり、治療モードが複雑で多様であるため、それに対して合理的な選択基準と除外基準を設定することで、より明確な目標治療を定義することができる。

2. 対照の設定

（1）ヒストリカルコントロール

過去に得られた疾病自然史コホートまたはその他のリアルワールドデータを対照として、集団の不均一性および異なる歴史時期の疾病の定義、診断、分類、自然史と利用可能な治療法などが治療効果の比較可能性と一致性に与える影響を考慮しなければならない。

（2）並行外部対照

試験群と同時期の疾病自然史コホートまたは他の外部のリアルワールドデータを対照として収集する。

（3）目標値対照

目標値の決定には十分な根拠があり、国家標準、業界標準、専門家のコンセンサスを順に考慮しなければならない。それ以外の場合は、公開された文献、研究報告、および関連研究の生データを含むが、これらに限定されない既存の関連情報に基づき、包括的な分析を通じて目標値を決定する必要がある。

（4）混合対照

以前の研究及び研究期間中から得られた外部データをループして対照群とする。これらの外部データは、毎日の症例記録または過去のさまざまな臨床研究（観察または介入）から得られたデータである。研究開始前に外部データの適用性、代表性、予め設定した異なる部分のデータが合成時の重み係数を評価する必要があり、交絡因子と異なる重み係数が研究結論に与える影響を評価するために、感度分析を事前に設定することを推奨する。

3. その他の考慮事項

外部対照を用いたシングルアーム試験における因果推論の結論は、交絡因子、集団の不均一性、およびさまざまなバイアスの影響のため、非常に不確定である。これらの制限を克服または軽減するために、上記の考慮以外に、以下の内容も注意しなければならない：①腫瘍臨床試験における客観的な奏効など、主要エンドポイントに客観的指標を使用する。②登録集団の選択・除外基準とスクリーニングのプロセスを明確にし、厳密に把握する。③収集されたデータがリアルワールドデータの適用要件を満たしていることを確認する。④ヒストリカルコントロールよりも並列の外部比較の使用が奨励されている。⑤多要素モデル、傾向スコアリング方法、仮想対照方法、操作変数法などを合理的に使用するなど、メイン分析の統計分析方法を事前に適切に定義する。⑥対照群の選択またはメイン分析モデルがマッチングに基づく方法を採用する場合、マッチング基準は計画で事前に明確にしなければならない。⑦感度分析とバイアスの定量分析は、未知または未測定の交絡因子、効果の不均一性、モデル仮説の不成立、およびその他のさまざまなバイアスが分析結果に与える影響を調査するために、十分に使用する必要がある。

三、リアルワールドリリサーチプロトコルの主体のフレームワーク

異なるデザインタイプのリアルワールドリサーチプロトコルの主体のフレームワークは基本的に同じであり、個別の異なる点は主体のフレームワークの下の対応する内容で別々に説明する。以下は、リアルワールドリサーチプロトコルに推奨されるフレームワークであるが、個別の研究項目に関するある特別な考慮事項を排除することではない。

（一）プロトコルの概要

リサーチプロトコルの主な内容は表形式で抜粋され、重要なポイントを強調し、簡潔にするよう努める。主な内容には、タイトル、研究背景、研究目的、研究仮説、全体的な設計、研究集団（診断基準、選択基準、除外基準、削除基準などを含む）、治療または介入（試験群と対照群を定義する）、研究エンドポイント、ベースライン変数と重要な共変量、安全性の指標、観察期間と観察時点、データソース、データガバナンスまたはデータ管理、サンプルサイズとその決定基準、統計解析、バイアスコントロールなどが含まれている。

（二）研究背景

国内外の研究の現状と意義、この研究の前期の基礎など、研究の背景を簡単に紹介する。リアルワールドリサーチ経路を選択する重要な根拠（他の種類の研究の実行不可能性および倫理的リスクなど）、及び登録のための重要な裏付け証拠、補助的な裏付け証拠、または探索目的に基づく研究など本研究の位置付けを十分に論述する。

（三）研究目的

対象集団、治療（対照を含む）および転帰に応じ、研究目的、すなわち、この研究プロトコルで答えられる臨床科学的質問を簡単に説明し、主要目的及び副次目的（ある場合）を明確にし、探索的目的を含むことも可能である。

（四）研究仮説

研究目的に基づいて研究仮説を立てる。

（五）全体的な設計

多施設または単施設、観察または介入、シングルアームまたはダブルアーム/マルチアームなどの要素を含む、研究の全体的な設計を簡単に説明する。観察研究の場合は、後ろ向き、前向き、後ろ・前向きのいずれであるかを説明する必要がある。

介入研究では、無作為化が使用されているかどうかを説明し、使用されている場合は、特定の無作為化割り付け方法と実施プロセスを詳細に説明する必要がある。盲検化が使用されているかどうかを説明し、盲検法（シングルブラインドまたはダブルブラインド）である場合は、特定の実施方法を説明する。オープンデザインを採用する場合は、エンドポイントイベントがブラインドで評価するかどうかを説明し、ブラインドで評価される場合はその実施方法を説明する。

シングルアーム試験では、試験群が介入か観察か、およびどのような形態の外部対照が使用されるかを述べるべきである。

（六）研究集団

1. 診断基準

研究中の疾患に異なる診断基準がある場合は、本研究で使用される診断基準とその出処を述べ、使用される診断基準の具体的な内容を提供し、内容が多い場合は、添付ファイルに提示することができる。疾患コード（ICD9/ICD10 など）も明記する。

2. 選択・除外基準

選択・除外基準は、研究の集団を代表できるように策定すべきである。一般に、観察研究の選択・除外基準は介入研究よりも緩やかである。選択・排除基準から生じる可能性のある一定時間のバイアスまたは選択バイアスに注意を払い、必要に応じて重要な選択・排除基準を説明し、解析結果への影響を評価する。

（七）治療または介入

このガイドラインでは、試験薬または治療戦略を使用する集団コホートは、観察研究の場合「治療群」または「治療コホート」と呼ばれる。介入研究（PCT 等）の場合「試験群」と呼ばれる。非試験薬または治療戦略を使用する集団コホートの場合、「対照群」または「対照コホート」と呼ばれる。

1. 治療群/試験群

治療群の定義については、医薬品治療の用量、頻度、投与経路、治療コースなど、特定の治療方法、ならびに医薬品の商品名および製造メーカーを明確にし、理学療法（放射線治療やレーザー療法）の場合、特定の治療パラメータ指定する必要がある。観察研究における治療戦略と治療パターンは、臨床実践によって決定されるため、多様であり、データ収集、因果推論、および結果の解釈において検討すべきである。

試験群の定義については、観察研究とは異なり、治療法は通常、比較的標準的な治療戦略を形成するように固定されるべきである。

2. 対照群

リアルワールドリサーチでは、通常、陽性対照または標準治療対照が選択される。陽性対照は、現在またはデータ収集の開始時と終了時（後ろ向き研究）に臨床実践で認められている有効性を備えた治療法または治療戦略である。対照群は、治療群または試験群と同じように、特定の治療法または戦略を説明すべきである。

シングルアーム試験の歴史的対照を除き、観察研究の対照は治療群と同時に選択すべきである。後ろ向き研究の場合、症例選択のバイアスを避けるために、原則として研究が定義したデータ収集の開始期間と終了期間内のすべての治療群と対照群の症例を選択し、厳密な無作為抽出によって症例を選択する（たとえば、既存のデータ量が多すぎ、すべてのデータのガバナンスと解析に耐えられない場合）。前向き研究では、対照群の選択基準、特に治療群とのマッチング方法を明確に定義すべきである。

介入研究の対照群の選択は RCT と類似している。

シングルアーム試験の対照の選択は、上記の第三章の「（三）シングルアーム試験デザイン」における「対照設定」の節を参照する。

3. 併用療法

リアルワールドリサーチにおいては、併用療法が一般的であり、プロトコルで可能な限り出現可能な併用療法を明確に説明しなければならず、予期できない併用療法の場合も、分析において十分に考慮する必要ある。

（八）研究におけるエンドポイント

1. 有効性エンドポイント

主要評価項目と副次評価項目を定義し、必要に応じて主要副次評価項目を定義する必要もある。有効性エンドポイントは、エンドポイントの名前、観察の時点または期間、測定方法とツール、計算方法、評価方法などを含めて、完全に定義すべきである。必要に応じて、独立したサードパーティのエンドポイントイベント判定委員会を設置し、実施される標準操作手順書（SOP）などの実施方法について説明する。リアルワールドリサーチの主要評価項目は一般的に代替評価項目を採用せず、採用する場合は十分に理由を説明する必要があることに注意しなければならない。

2. 安全性エンドポイント

研究の目的に応じて、安全性エンドポイントは、主要評価項目、（主要）副次評価項目、または探索的評価項目であり得る。エンドポイントイベントを明確に定義するほかに、エンドポイントイベントのコーディング（MedDRA でコーディングするなど）、格付け（CTCAE を使用してセキュリティイベントの重大度を格付けするなど）、発生時間、発生頻度（繰り返し発生、発生確立の計算方法など）等も説明すべきである。なお、安全性エンドポイントは、有効性エンドポイントとは異なり、ほとんどの場合、特定のエンドポイントイベントとそのタイミングと重大度を事前に決定できないため、その不確実性は、統計分析と結果の解釈に課題をもたらし、具体的な考慮は関連する臨床試験ガイドラインを参照できる。

3. 探索的評価項目（ある場合）

必要に応じて、薬剤経済エンドポイントなど、いくつかの/より多くの探索的評価項目を設定することもできる。

（九）ベースライン変数と重要な共変量

研究プロトコルにおいては、ベースライン変数と重要な共変量、およびそれらの測定単位と観察時を明確にしなければならない。これらの変数は、主に、ガイドライン、専門家のコンセンサス、発表された文献、会議報告などに記載されている治療効果に影響する変数/要素などの対象研究集

団による既存の研究結果、およびプロジェクトチーの専門家の理解に基づいて決定される。重要な共変量の決定は、各要因の間の因果経路図と組み合わせ、前期データの評価結果を包括的に考慮することができ、合理的に決定しなければならない。特定された重要な共変量のうち、効果修飾因子、危険因子、交絡因子（時間依存性交絡因子を含む）、中間変数、衝突変数、操作変数など、プロトコルで共変量のプロパティを明確にすることが推奨される。

（十）観察期間/フォローアップ期間と観察/フォローアップ時点

研究の観察期間またはフォローアップ期間、ならびに観察対象に対する観察またはフォローアップの開始時間、時間間隔および時点を明確にし、ウィンドウ期を適切に定義すべきである。

（十一）データガバナンス/データ管理計画

リアルワールドリサーチにおいては、データガバナンスとデータ管理の概念を正確に理解する。過去のデータは、医療記録からの生データであろうと、異なる臨床研究から得られたデータであろうと、分析の要件を満たすために統一されたデータガバナンスを受ける必要がある。前向きに収集されたデータについては、厳格かつ標準化されたデータ管理を通じて、解析用の高品質なデータを研究に提供する。データガバナンス計画は、通常、リサーチプロトコルと並行して完了すべきである。

研究センター、データを収集する開始時間と終了時間、データが保存されているシステム、記録される形式など、研究データのソースを明確にしなければならない。過去の研究から得られる場合は、研究データが追跡可能であることを保証するために、生データの記録および保存する形式を説明する。

データガバナンスとデータセキュリティに関する具体的な要件については、「リアルワールドエビデンスを生成するためのリアルワールドデータに関するガイドライン（試行）」が参照できる。

（十二）バイアスに関する考慮事項

バイアスはリアルワールドリサーチでは特に考慮が必要であり、すべての潜在的なバイアスとその影響はプロトコルで十分に考慮し、バイアスを制御するための効果的な対策を策定する。一般的なバイアスには、測定、データ収集または評価方法の不正確さまたは不一致による情報バイアス、データの選択的登録および/または除外、またはフォローアップ喪失、脱落、除外、記録の欠如などによる選択バイアス、集団変化、治療変更、研究背景の変化等による有効性の不均一性、解析における交絡因子の不十分な制御による交絡バイアス、およびメイン分析法を事前に決定せずに異なる分析法から最も有利な結果を選択することによる結果主導のバイアスが含まれる。また、生存期間の記録における一定時間バイアスまたはリードタイム/開始時間バイアス、文献ベースのメタアナリシスにおける出版バイアスの可能性、後ろ向き研究における過去の出来事の想起における想起バイアス、及び非新規ユーザーへの登録による生存者バイアスなど、他の特定の情報バイアスが異なる研究で発生する可能性がある。

（十三）統計解析計画書

結果によるバイアスを回避し、研究プロセスの透明性を確保するために、リアルワールドリサーチでは、少なくとも主たる解析計画は研究プロトコルと同時に決定されるべきであることが特に強調されている。これは、データベースがロックされる前に統計解析計画書を完了することができると規定する RCT とは大きく異なる。主たる解析計画が比較的長い場合は、別添の形式で提示できる。独立した主たる解析計画には、研究目的、対象集団、エンドポイント指標とその定義など、プロトコルのいくつかの

重要な要素を抽出することに加えて、統計解析の観点から少なくとも以下の内容が含まれている必要がある。

1. サンプルサイズの推定

臨床試験のサンプルサイズの推定で通常考慮すべき要因は、研究の種類、比較の種類（優越性または非劣性）、統計解析方法、結果変数の予想される効果量またはパラメータ、統計的分布、検定水準、片/両側検定、検定力、分配比、多重性、脱落・削除率、コンプライアンスなどである。リアルワールドリサーチでは、主たる解析に対応するサンプルサイズの推定方法を採用すべきである。上記の要因に加えて、推定する際に、交絡因子などの調整がサンプルサイズに与える影響も考慮すべきである。

外部対照群を使用したシングルアーム試験では、対照群のサンプルサイズは通常、治療群のサンプルサイズよりも小さくないか、治療群のサンプルサイズよりも数倍大きくなる可能性があることに注意してください。また、観察研究（特に後ろ向き研究）は、データの欠損率が高く、十分な余裕を持ったデザインが必要である。

2. データセットの定義

リアルワールドリサーチのデータの出所とその品質はかなり異なっており、異なる分析によって答えられる質問も異なる。有効性データセット及び安全性データセットなど、分析によって異なるデータセットを定義する必要がある。ランダム割り当てが含まれる場合、データセットはランダムなグループ分けに基づいて定義されるべきである。分析の対象集団がデータセットのサブセットである場合、そのサブセットは対応する対象集団としてラベル付けされるべきである。

3. 欠測データの処理

リアルワールドリサーチでは、欠測データはより一般的であり、その割合でさえ比較的大きくなる。データキュレーションとデータ管理のプロセスでは、データの品質を向上させるために、欠落しているレコードを可能な限り追跡および取得する必要がある。ただし、主たる解析や感度分析で、欠測データの処理という問題は依然として直面している。欠測データの処理方法については、主たる解析計画および感度分析計画（該当する場合）に記載し、正当化する必要がある。

4. 記述的分析

記述的分析は、変数（特に、ベースライン変数）の主な特徴を描き出すことができる。エンドポイント変数を含む全ての指標・変数を記述的に分析し、使用する記述統計量は、変数の分布特性に従って合理的に選択する必要がある。

5. 不均一性解析

研究センター、年齢、性別、病気の程度など、考えられる不均一性の要因を事前に考慮し、サブグループ解析又は層別解析の優れた基盤を築く必要がある。併せて、どの解析モデルを用いるかなどの不均一性の評価方法や、不均一性の判断基準について説明する。例えば、0.10 の検定水準でグループ分けと潜在的な不均一性要因との間に交互作用があるかどうかを判断するために使用されるが、不均一性の基準の決定は、研究目的と臨床的意義と組み合わせて総合的に考慮する必要があることに注意する必要がある。

6. 主たる解析

主たる解析は、主要エンドポイントに関する統計解析を実施することである。これは、研究の結論にとって最も重要な根拠であり、詳細かつ厳密な精緻化を行う必要がある。以下を含むがこれらに限定されない：統計的仮説。未調整および調整済みの分析で使用されたモデル、およびそれらが

基づいている仮定。調整済み分析に含まれる共変量の予備的検討、および分析中に観測データに基づいてさまざまな変数をスクリーニングするための明確なルール、そのうち、交絡因子/時間依存性交絡因子、危険因子、中間変数、および潜在的な不均一因子の識別が含まれる。傾向スコアマッチング法を使用する場合は、マッチング率、マッチング方法とその特定のパラメータ設定（キャリパー値など）、およびマッチングのバランス検証方法を定義すべきである。生存アウトカムの分析では、競合リスクがあるかどうかを考慮すべきである。さらに、非線形関係、非比例ハザードなど、モデルの仮定の必要な検証を実行しなければならない。PCT デザインでランダム割り当て戦略が使用されたとしても、主たる解析における共変量の考慮は、観察研究の場合と同じであることが依然として推奨されることを指摘しておく必要がある。研究の実施プロセスにおいて、PCT（特に、群間ランダムデザイン）におけるベースライン均衡性の管理は RCT よりもはるかに厳格ではないためである。因果推論の具体的な方法については、「医薬品の研究開発と審査をサポートするリアルワールドエビデンスに関するガイドライン（試行）」の附属書およびその他の関連する専門文献を参照してください。

7. サブグループ解析

サブグループ解析を必要とする要因は、既存の研究の結論と認識、考えられる不均一性要因などに基づいて明確に定義すべきである。さらに、主な共変量の中でグループ化変数と有意に相互作用する要因も、サブグループ分析の対象と見なすことができる。サブグループ解析の具体的な方法については、「薬物臨床試験サブグループ解析ガイドライン（試行）」を参照してください。

8. 感度分析

リアルワールドリサーチにおける因果推論の結論は不確実であるため、結論のロバスト性は特に重要であり、適切な感度分析は結論の堅牢性を判断するのに役立つ。感度分析は、さまざまな仮説のシナリオに基づいて実行すべきである。これには、欠測データのさまざまな処理メカニズム、さまざまなデータセットの定義、さまざまな分析方法、モデル内の共変量のさまざまな組み合わせ、未知または未測定の交絡因子の影響などを含むがこれらに限定されない。

9. 定量的バイアス解析

バイアスが研究の結論に与える影響は、因果推論において特別な考慮が必要である。考えられるさまざまなバイアスについて、その存在の有無を明確に判断し、または関連するバイアスパラメータ値または分布を設定する方法を奨励し、バイアスの定量分析に基づいて結果への影響を調べる。例えば、削除基準に従って、削除されたケースのデータセットと削除されていないケースのデータセットを別々に分析し、結果の違いを比較し、選択バイアスがあるかどうかを判断する。混合型研究における内部データと外部データの治療効果の差から効果不均一性バイアスの有無を判定し、その結果に従って不均一性バイアスパラメータ分布を校正分析用に設定する。バイアスパラメータの分布は、バイアスの大きさと不確実性を反映しており、臨界点分析を使用して、考えられるさまざまなバイアスの影響を調査することも、定量的なバイアス解析の方法と見なすことができる。また、感度分析と定量的バイアス解析もまとめて記述できる。

10. 安全性分析

リアルワールドリサーチについては、特に後ろ向き研究では、安全事象のアクティブモニタリングに明らかな欠陥があり、その欠陥を補うために何らかの外部証拠が必要になる場合がある。例えば、他の試験における被験薬の安全性情報や副作用用モニタリングシステムから報告された情報などである。研究仮説が、被験薬が対照薬よりも優れた安全性を持っているという答えである場合、対照薬に関する十分な安全情報も提供しなければならない。主な研究目的が安全性の問題に答えることにある場合、関連するガイドラインまたは文献を参照することができる。

なお、上記の研究プロトコルと同期した主たる解析計画は、主に、事前に決定される実施必要な様々な分析、およびこれらの分析の仮定と条件を提示することであり、分析に対応する結果の特定の出力形式（統計図表）は、正式なデータ分析の前に決定できることを指摘しておきたい。

（十四）品質管理

一般に、リアルワールドリサーチの品質管理の目標は RCT の目標と似ているが、データキュレーションプロセスの品質管理には特別な注意を払わなければなれない。詳細については、「リアルワールドエビデンスを生成するためのリアルワールドデータに関するガイドライン（試行）」を参照してください。

（十五）倫理

リアルワールドリサーチの倫理的要件については、国家衛生健康委員会の「人間に関わる生物医学倫理審査弁法」などの管理要件を参照して実施することができる。後ろ向き観察研究は、倫理委員会によって審査および承認された後、一般的なインフォームドコンセントなどの形式を採用できる。

（十六）登録

公開ウェブサイトへの研究の登録について説明すべきである。

（十七）プロトコルの改訂

リアルワールドリサーチの実施中に、データキュレーション計画または統計解析計画書の主たる解析計画が変更された場合、それはプロトコルの実質的な変更であり、改訂されたプロトコルは、合意に達するために薬審センターと完全にやり取りする必要がある。

（十八）実施の組織

一般的な臨床試験プロトコルを参照し、実施プロジェクトの特性に応じて実施計画を策定することができる。

四、リアルワールドリサーチデザインに関するその他の考慮事項

（一）リアルワールドリサーチ経路の実現可能性

リサーチデザインを実施する前に、リアルワールドリサーチ経路を採用する可能性を最初に評価すべきである。これには、以下の考慮事項が含まれるが、これらに限定されない：①伝統 RCT は実行不可能かどうか。②RCT よりも優れた、または代替的なリサーチ経路はあるかどうか。③リアルワールドデータが、実施する研究をサポートするのに十分であるかどうか。データの品質と量（サンプルサイズ）の両方が統計解析をサポートし、リアルワールドエビデンスを生成できる必要がある。④医薬品研究開発におけるこのリアルワールドリサーチの位置付け。証拠チェーン全体におけるこの研究によって形成された証拠の役割を明確にする。

（二）対象集団の代表性

観察研究における対象集団の代表性は非常に重要であり、研究集団を決定する理想的な方法は、厳密な無作為抽出によるものである。ただし、臨床研究の実態から、研究対象集団は通常、簡易抽出法により決定されるが、したがって、研究集団と対象集団の特性に不均一性があるかどうか、および研究結果の外挿（すなわち、外的妥当性）に対する潜在的な影響を十分に評価すべきである。

（三）混合型研究デザイン

このガイドラインでは、混合型研究とは、リアルワールドデータとリアルワールドデータ以外の研究データの両方に基づく研究である。実用的な要素を含むランダム化比較試験および、リアルワールドデータを使用して試験群および/または対照群（以下、混合群という）を形成する研究が代表的なアプリケーションである。

混合群研究のデザインの鍵は、内部データと外部データの組み合わせが合理的な統計モデルと方法に基づいており、内部集団と外部集団の特性が一致していることを保証することを原則として、個人レベルまたは全体レベル、マッチングまたはエンパワメントに応じて、外部データと内部データを統合し、可能な限り十分な感度分析と定量的バイアス解析を行う必要がある。ベイズ理論に基づく方法を採用する場合、事前分布およびその他の関連するパラメータ設定の十分なシミュレーション分析もサポートされる必要がある。内部集団と外部集団の特性の重複の程度と効果の一貫性の程度は、外部データが提供できる有効なサンプルサイズに影響するため、したがって、混合群研究に必要なサンプルサイズを推定する際には、現在の試験に十分な数の被験者が含まれていることを確認して、分析結果を堅牢で信頼できるものにすべきである。

（四）推定の対象

ICH E9 (R1)は、臨床試験における推定の対象の構築を 5 つの重要な属性、つまり対象集団、治療、エンドポイント、中間事象、および要約統計量にまとめている。リアルワールドリサーチでは、推定の対象をどのように構築するかはまだ探索的な段階であるが、従来の RCT と比較し、いくつかのより複雑な問題を考慮すべきである。例えば、研究集団の不均一性、治療方法の柔軟性、中間事象の多様性、エンドポイント選択の特殊性、感度分析の複雑さなどである。現段階では、このガイドラインには、推定対象の主要なラインに沿ってリアルワールドリサーチを設計するための特定の要件はないが、リアルワールドリサーチデザインにおいて推定目標を実装する実現可能性を積極的に検討することが奨励されている。以下は、リアルワールドリサーチデザインで推定の対象には特別な考慮事項である。

1. 研究集団の不均一性

リアルワールドリサーチにおける選択基準は比較的緩く、無作為化は使用されないか、ランダム割り当て計画に従って厳密に実施することはできないため、集団の不均一性が一般的であり、その原因は、人口統計学的特徴、臨床的特徴、地域、研究センターだけではなく、さらに、RCT に参加することを望まない患者や、RCT で過小評価されている患者集団（少数民族、高齢者、遠隔地に住む人々など）が含まれる場合もある。したがって、治療効果の推定では、該当する対象集団を考慮すべきである。

2. 治療方法の柔軟性

リアルワールドリサーチでは、通常、患者の治療戦略には、さまざまな治療用量、併用治療、治療コースなど、より多くの選択肢がある。治療に対する患者のコンプライアンスと治療オプションの好みは、治療を定義する際には、すべてを考慮すべきである。

3. 中間事象の多様性

リアルワールドリサーチでは、RCT で一般的な安全性、不耐性、および治療効果の欠如によって引き起こされる中間事象およびエンドポイント中間事象（死亡など）に加えて、治療効果に異なる影響を与える患者の行動的要因（患者の治療に対する好み、治療の利便性、医師と患者の関係など）および非行動的要因（医療保険制度の調整は、現在受け入れている治療薬や健康状態の改善などに影響を与えるなど）による治療の中止につながる中間事象も考慮すべきである。

4. 研究エンドポイントの選択における特殊性

リアルワールドリサーチでは、一般に、代替エンドポイントではなく臨床エンドポイント、できれば単一測定で容易に観察可能な臨床転帰（死亡や入院など）を選択する。複合臨床エンドポイントを使用することで、複合イベントを構成する各コンポーネントを効果的に記録できるようにする必要があり、それ以外の場合、その実現可能性を慎重に検討すべきである。例えば、スケールツールを使用する場合、特定のディメンションまたはアイテムレコードの重大な欠測により、スケール全体の評価結果が無効になる可能性がある。

5. 感度分析の複雑さ

リアルワールドリサーチでは、交絡やバイアスを制御する必要があるため、因果推論が複雑になる。同時に、推定量の精度と信頼性（堅牢性）を高めるために、感度分析に対するより高い要件も提唱されている。

また、リアルワールドリサーチには多くの挑戦的な問題があり、例えば、データ統合の問題、観察研究における個々の生存期間記録の間隔打ち切りなどは、さらに研究および調査すべきである。

（五）標的臨床試験の模倣

標的臨床試験を模倣することは、リアルワールドの研究方法の一つである。つまり、既存のリアルワールドデータに基づいて、優れたRCTデザイン（明確な選択・除外基準、治療戦略、治療割り当て方法、追跡期間と時点、エンドポイントイベント評価と統計解析計画書など）を模倣し、リアルワールドリサーチのサブセットを生成し、因果推論を通じて研究の結論を導き出す。この方法は、一定時間のバイアス、新規ユーザーではないことによるバイアスなどの不必要なバイアスに関する思考、特定、および回避に役立つ。また、観察研究で行う必要があるかもしれないトレードオフを説明する合理的な方法を提供する。標的臨床試験で使用されるシナリオを模倣するために、この方法の前提は、非常に大きなサンプルサイズで適用可能なリアルワールドデータを持ち、RCT の高度なシミュレーションを備えることである。現在、適用に関してはまだコンセンサスが得られていないが、検討する価値のある方法である。

五、薬審センターとの意思疎通

リアルワールドリサーチに関連する技術的問題に関する薬審センターとの意思疎通については、「医薬品の登録申請をサポートするリアルワールドエビデンスに関する意思疎通・交流ガイドライン（試行）」を参照してください。

参考文献

[1] 国家医薬品監督管理局．医薬品研究開発とレビューをサポートするリアルワールドエビデンスに関するガイドライン（試行）．2020.

[2] 国家医薬品監督管理局．リアルワールドエビデンスを生成するためのリアルワールドデータに関するガイドライン（試行）．2021.

[3] 国家医薬品監督管理局．小児用医薬品の開発・審査をサポートするためのリアルワールドリサーチに関する技術ガイドライン（試行）．2020.

[4] 国家医薬品監督管理局．人間の経験に基づく漢方薬複方製剤の新薬の臨床研究開発ガイドライン（試行）．2022.

[5] 国家医薬品監督管理局．希少疾病用医薬品の臨床研究開発に関する技術ガイドライン（試行）．2022.

[6] 国家医薬品監督管理局．希少疾病用医薬品の臨床研究に関する統計学ガイドライン（試行）．2022.

[7] 国家医薬品監督管理局．シングルアーム試験で上市をサポートする抗腫瘍薬の上市許可申請前における臨床関係意思疎通交流の技術ガイドライン（試行）．2020.

[8] 国家医薬品監督管理局．シングルアーム試験で上市をサポートする抗腫瘍薬の重要試験前における臨床関係意思疎通交流の技術ガイドライン（試行）．2020.

[9] 国家医薬品監督管理局．薬物臨床試験サブグループ分析ガイドライン（試行）．2020.

[10] Duke Margolis Center for Health Policy. A frame work for regulatory use of real- world evidence. 2017.

[11] Boslaugh S. Encyclopedia of epidemiology. [M] SAGE Publications. 2008.

[12] Chen EY, Raghunathan V, Prasad V. An overview of cancer drugs approved by the us food and drug administration based on the surrogate end point of response rate[J]. JAMA Intern Med .2019;179(7):915-921

[13] Hernán MA, Robins JM. Per -protocol analyses of pragmatic trials[J]. N Engl J Med, 2017, 377(14): 1391-1398.

[14] Hernán MA, Robins JM. Causal Inference[M]. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC 2019.

[15] ICH E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. 2000

[16] James S. Importance of post-approval real-word evidence[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2018; 4(1):10-11.

[17] Last JM. A Dictionary of Epidemiology[M]. 4th Edit. Oxford University Press. 2001.

[18] Lash TL, Fox MP, Fink AK. Applying quantitative bias analysis to epidemiologic data[M]. Springer Science & Business Media, 2011.

[19] Lash TL, Fox MP, MacLehose RF, et al. Good practices for quantitative bias analysis[J], Int. J. Epidemiol., 2014, 43(6): 1969-1985.

[20] Roland M, Torgerson DJ. Understanding controlled trials: What are pragmatic trials?[J]. BMJ, 1998, 316(7127): 285.
[21] Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence—what is it and what can it tell us[J]. N Engl J Med, 2016, 375(23): 2293-2297.
[22] Strayhorn JM. Virtual controls as an alternative to randomized controlled trials for assessing efficacy of interventions [J]. BMC Med. Res. Methodol. 2021; 21(3): 1- 14.
[23] Sugarman J, Califf RM. Ethics and regulatory complexities for pragmatic clinical trials[J]. JAMA, 2014, 311(23): 2381-2382.
[24] US FDA. Framework for FDA's real-world evidence program. December 2018. 2019.
[25] US FDA. FDA Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products. 2022.
[26] Velentgas P, Dreyer NA, Nourjah P, et al. Developing a Protocol for Observational Comparative Effectiveness Research: A User's Guide. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2013.
[27] 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]. Ann. Intern. Med. 2007, 147(8): 573-577.

附属書 1 用語説明

1. 新規ユーザー（New User）：研究コホートに含める前の十分なウォッシュアウト期間内に研究治療を使用しなかった症例である。

2. シングルアーム臨床試験（Single-arm/One-arm Study）：試験群または治療群のみを設定する非無作為化臨床試験で、通常は、ヒストリカルコントロール、並行対照、目標値などの外部対照が使用される。

3. 定量的バイアス解析（Quantitative Bias Analysis、QBA）：系統誤差のさまざまな考えられる原因（誤分類、制御されていない交絡、選択バイアスなど）に対する研究結果の感度を評価するために使用できる方法の一種である。設定した各種バイアスの大きさや分布から、効果推定結果に対する各種バイアスの影響の方向や影響度を調べることができる。また、さまざまな可能性のあるバイアスをさらに修正した後、分析結果を提供するために使用することもできる。

4. 推定の対象（Estimand）：治療効果に対する正確な説明であり、臨床試験の目的に対して提出された臨床問題を反映している。それは集団レベルで同じ患者の異なる治療条件下での結果をまとめて比較する。

5. 観察研究（Observational Study）：非介入研究とも呼ばれ、特定の研究課題に従って、積極的な介入を行わず、特定の集団を対象として、治療と結果の間の因果関係を調査する研究である。

6. 後ろ向き観察研究（Retrospective Observational Study）：過去のデータ（研究開始前に生成されたデータ）に基づいて、研究の開始時に対象集団を特定して実施された観察研究である。

7. 標的臨床試験の模倣（Target Trial Emulation）：リアルワールドリサーチアプローチの一つである。つまり、既存のリアルワールドデータに基づいて、優れた RCT デザインを模倣し、リアルワールドリサーチのサブセットを生成し、因果推論を通じて研究結論を導き出す。

8. バイアス（Bias）：調査の設計、データの収集、解析、結果の解釈、または報告において、推定量をその真の値から体系的に逸脱させる傾向である。

9. 前向き観察研究（Prospective Observational Study）：研究の開始時に対象集団が特定され、収集される治療と結果のデータが研究の開始前に特定される観察研究である。

10. 実際的臨床試験（Pragmatic Clinical Trial/Pragmatic Trial、PCT）：実用的・効果的な臨床試験とも呼ばれ、臨床現場の環境にできるだけ近い条件で行う臨床試験を指し、RCT と観察研究の間の 1 形態である。

11. データキュレーション（Data Curation）：少なくともデータ収集（複数のデータソースを含めることができる）、データ安全性処理、データクリーニング（論理的判断、異常データ処理、データ完全性処理など）、データのインポートと構造化（共通データモデル、正規化、自然言語処理、医療コーディング、派生ポイントなど）、データ送信、およびその他のリンクを含む、特定の臨床研究の問題の統計解析のための生データのキュレーションを指す。

12. 外部対照（External Control）：臨床試験では、研究対象者以外のデータは、研究中の治療または介入の効果を評価するための対照として使用される。外部対照は、過去のデータ、並行観測によって得られたデータ、または目標値である場合がある。

13. 仮想対照の方法（Method of Virtual Control）：反事実的論証の考え方に基づき、まず、シングルアーム設計で考慮される重要な変数により、既存のリアルワールドデータを使用して、被験薬なしの予後予測モデルを確立する。次に、シングルアーム試験で得られた共変量データを予測モデルに代入し、被験薬を使用しない場合の予後予測結果を算出して対照（仮想対照）とする。最後に、被験薬の実際に観察された結果を仮想対照と比較し、効果があるかどうかの推論を引き出す。

14. 因果推論（Causal Inference）：リアルワールドデータに基づき、さまざまな共変量および測定または未測定の交絡因子の影響を十分に考慮し、介入または治療と臨床転帰または健康転帰との間の因果関係の経路を説明し、起こりうるバイアスを制御し、適切な統計モデルと分析方法を使用して、介入または治療と臨床転帰または健康転帰との間の因果関係について推論を導く。

15. リアルワールドデータ（Real-World Data、RWD）：様々な情報源から日常的に収集された患者の健康状態および/または医療の提供に関連するデータである。すべてのリアルワールドデータが分析後にリアルワールドエビデンスになるわけではなく、適用性を満たすリアルワールドデータのみがリアルワールドエビデンスを生み出すことができる。

16. リアルワールドリサーチ（Real-World Research/Study、RWR/RWS）：事前に設定された臨床問題に対して、リアルワールド環境で研究対象者の健康状態および/または医療の提供に関連するデータ（リアルワールドデータ）又はこれらのデータから導出された要約データを収集し、分析を通じて、医薬品の使用および潜在的なベネフィット・リスクの臨床的エビデンス（リアルワールドエビデンス）を取得する研究プロセスを指す。

17. リアルワールドエビデンス（Real-World Evidence、RWE）：適用可能なリアルワールドデータの適切かつ十分な分析を通じて得られた、医薬品の使用および潜在的なベネフィット・リスクに関する臨床的エビデンスを指す。

18. 中間変数（Intermediate Variable）：因果連鎖の間に存在し、薬物治療の影響を受け、同時に転帰に影響を与える、または転帰に関連する変数を指し、前者は媒介変数（mediator）とも呼ばれる。

19. 主たる解析（Primary Analysis）：主要エンドポイントに使用される統計解析方法を指す。

20. 主たる解析計画（Primary Analysis Plan）：主要エンドポイントに使用される統計解析方法と、結果の堅牢性を高めるための対応する感度分析計画を指す。リアルワールドリサーチでは、研究プロトコルにおいて主たる解析計画を事前に決定しておくことが特に強調されるが、研究プロセスで主たる解析計画が修正されると、プロトコルの重大な調整となっている。

附属書 2 日本語と英語の用語一覧

日本語と英語の用語一覧

日本語	英語
標準作業手順書	Standard Operation Procedure, SOP
症例対照研究	Case-control Study
新規ユーザー	New User
定量的バイアス解析	Quantitative Bias Analysis, QBA
コホート研究	Cohort Study
出版バイアス	Publication Bias
操作変数	Instrumental Variable
推定の対象	Estimand
観察研究	Observational Study
不死期間バイアス	Immortal-time Bias
横断的研究	Cross-sectional Study
患者報告アウトカム	Patient Reported Outcome, PRO
後ろ向き研究	Retrospective Study
想起バイアス	Recall Bias
交絡因子	Confounder
トレーサビリティ	Traceability
変数あたりのイベント数	Events per Variable, EPV
衝突変数	Collider Variable
リードタイムバイアス	Lead-time Bias

日本語	英語
標的臨床試験の模倣	Target Trial Emulation
標的臨床試験	Target Trial
ゼロタイムシフトバイアス	Zero-time Shift Bias
前向き研究	Prospective Study
傾向スコア	Propensity Scores, PS
時間依存性変数	Time-varying Variable
実際的臨床試験	Pragmatic Clinical Trial, PCT
データ管理	Data Management
データキュレーション	Data Curation
実際的ランダム化臨床試験	Pragmatic Randomized Clinical Trial, P-RCT
統計解析計画書	Statistical Analysis Plan, SAP
生存者バイアス	Survivor Bias
仮想対照	Virtual Control
導出変数	Derived Variable
因果推論	Causal Inference
リアルワールドデータ	Real World Data, RWD
リアルワールドリサーチ	Real World Research/Study, RWR/RWS
リアルワールドエビデンス	Real World Evidence, RWE
中間変数	Intermediate Variable
主たる解析	Primary Analysis
主たる解析計画	Primary Analysis Plan