

日常的に観察されて集められる健康情報を用いて行われる薬剤疫学研究の報告に関する声明
(RECORD-PE)

The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for
pharmacoepidemiology (RECORD-PE)

Sinéad M Langan¹⁾, Sigrún AJ Schmidt²⁾, Kevin Wing¹⁾, Vera Ehrenstein²⁾, Stuart G Nicholls^{3, 4)}, Kristian B Filion^{5, 6)}, Olaf Klungel⁷⁾, Irene Petersen^{2, 8)}, Henrik T Sorensen²⁾, William G Dixon⁹⁾, Astrid Guttman^{10, 11)}, Katie Harron¹²⁾, Lars G Hemkens¹³⁾, David Moher³⁾, Sebastian Schneeweiss¹⁴⁾, Liam Smeeth¹⁾, Miriam Sturkenboom¹⁵⁾, Erik von Elm¹⁶⁾, Shirley V Wang¹⁴⁾, Eric I Benchimol¹⁰⁾

BMJ 2018;363:k3532 doi : <https://doi.org/10.1136/bmj.k3532>

薬剤疫学において、電子健康記録（プライマリケアデータベース、レジストリ、診療報酬請求データを含む）から日常的に収集される情報は、リアルワールドにおける薬剤の有効性と安全性を評価する研究の情報源である。ランダム化されていない日常的に収集される情報を使った研究を報告するための現在入手可能なガイドライン—具体的にはRECORD（REporting of studies Conducted using Observational Routinely collected health Data）声明とSTROBE（Strengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology）声明—は薬剤疫学研究の複雑さをとらえきれていない。そこで我々は

薬剤疫学研究に特化した報告ガイドライン（RECORD-PE）となるようRECORD声明を拡張した。本稿はRECORD-PEチェックリスト（www.record-statement.orgから入手可能）を含み、チェックリストの各項目について良い報告の例を示しながら解説する。RECORD-PEガイドラインを研究者らが使用し、雑誌の編集者らが推奨し順守することによって、日常的に収集される情報を用いて行われる薬剤疫学研究の報告の水準が上がることを我々は期待している。このように（研究報告の）透明性が高まることは、研究コミュニティや患者ケア、究極的には公衆衛生の向上につながるであろう。

著者らの所属

- 1) Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London WC1E 7HT, UK
- 2) Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University, Aarhus, Denmark
- 3) Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, ON, Canada;
- 4) School of Epidemiology and Public Health, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada
- 5) Departments of Medicine and of Epidemiology, Biostatistics, and Occupational Health, McGill University, Montreal, QC, Canada
- 6) Centre for Clinical Epidemiology, Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, Montreal, QC, Canada
- 7) Division of Pharmacoepidemiology and Clinical Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, Utrecht, Netherlands
- 8) Department of Primary Care and Population Health, University College London, London, UK
- 9) Arthritis Research UK Centre for Epidemiology, Division of Musculoskeletal and Dermatological Sciences, School of Biological Sciences, Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, Manchester, UK
- 10) Institute for Clinical Evaluative Sciences, Toronto, ON, Canada
- 11) Hospital for Sick Children, Department of Paediatrics, University of Toronto, Toronto, ON, Canada
- 12) ICH Population, Policy, and Practice Programme, University College London, Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK
- 13) Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics, Department of Clinical Research, University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland
- 14) Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA
- 15) Julius Global Health, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands
- 16) Cochrane Switzerland, Institute of Social and Preventive Medicine, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland
- 17) Department of Pediatrics and School of Epidemiology and Public Health, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada
- 18) Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute, Ottawa, ON, Canada

要点

- ・ RECORD ガイドラインは、日常的に収集される健康情報を使用した非介入研究の報告の明確さと完全性を保証するための、現在のベストプラクティスの基準を表している。
- ・ RECORD-PE 声明は、厳密な方法論を用いて導き出され、国際薬剤疫学会によって承認された、日常的に収集される健康情報を用いて行われた薬剤疫学研究の報告を改善するためのガイドラインとして機能することを意図している。
- ・ 日常的に収集される健康情報を使用した薬剤疫学研究の透明な報告を担保するために、15項目のチェックリストは RECORD および STROBE ガイドラインと並行して使用されるべきである。

日常的に収集される健康情報は、事前に立てた特定のリサーチクエスションとは無関係に収集される、ヘルスケアシステムの日常業務の副産物である^{1,2)}。広範な情報源（例：疾患登録、健康管理情報、品質/安全監視データベース、電子健康記録、および調剤情報）には日常的に収集される情報が含まれ、薬剤疫学で使用される可能性がある薬剤の曝露と臨床アウトカムの両方（の情報）を有する^{3,4)}。

薬剤疫学において、日常的に収集される健康情報は、広く受け入れられ、必要かつ費用効果の高い資源であり、臨床における医薬品の有効性と安全性を評価するために広く使用されている。日常的に収集される情報を用いて行われた研究は多くの理由から必要である。臨床試験は、実現可能でない、もしくは倫理的でないかもしれず、また、制限のある選定基準や除外基準のために限界があるかもしれない。一次データの収集は費用がかかるか実行不可能かもしれず、また、安全性イベントを検出する統計学的検出力が限られているか、または期間の面で長期的な安全性アウトカムの評価ができないかもしれない。多くの場合、日常的に収集される健康情報を使用すれば、重要かつ新しい医療ケアの問題を分析する際に、タイムリーな回答を提供し、生物医学研究における無駄を減らすことができる。日常的に収集される健康情報の使用は、既存の投資を活用するだけでなく、新たなデータ収集への追加投資の必要性を減らすことも可能である^{5,6)}。日常的に収集される情報などのリアルワールドのエビデンスに基づく研究は、ヘルスケアシステムの計画立案と

評価、医薬品の使用実態（調査）、薬剤の有効性の比較、疫学調査、医薬品の市販後調査（第IV相試験）について行われている⁷⁻⁹⁾。

日常的に収集される健康情報は薬剤疫学研究でよく使用されているが、これらの研究の報告は最適でないことが多い¹⁰⁻¹²⁾。報告ガイドラインは様々な研究デザインを対象に作成されており、学術論文で報告すべき最低基準または項目を示している^{13,14)}。報告ガイドラインの主な目的は、読者らがりサーチクエスション、使用された方法論、および、研究結果を容易に評価できるようにすること、研究の長所と限界の理解を容易にし、特に起こり得るバイアスに関する洞察を与えること、そして（研究の）再現を容易にすることである。また、報告ガイドラインは研究デザイン（を考える）際にどの項目に対処すべきかを示すことによって、間接的に研究の質を向上させることができる^{15,16)}。

RECORD (Reporting of studies Conducted using Observational Routinely collected health Data, 日本語版：日々観察されて集められている診療情報を用いた研究の報告) ガイドラインは、ランダム化されていない日常的に収集される健康情報を使用した研究を報告するための現在のベストプラクティスの基準を表す。このガイドラインは、日常的に収集される情報を使用した観察研究の報告の質を改善することに焦点を当てた国際的な共同作業の成果であった^{1,17)}。RECORD は、観察研究の報告に焦点を当てた先行のベストプラクティスガイドラインである STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology, 日本語版：疫学における観察研究の報告の強化) を、補足または修正する13項目のチェックリストから構成されている^{1,18)}。RECORD 声明は、日常的に収集される健康情報を用いた研究の報告における重大な欠陥を指摘した系統的文献調査の結果をもとにしている¹¹⁾。公表以来、RECORD は20以上の主要雑誌に支持されてきた（詳細は www.record-statement.org を参照）。

しかしながら、薬剤疫学研究の方法論的な複雑さは、RECORD や STROBE のいずれもの報告要件の範囲を超えるものがあることを意味している。ここでは、薬剤疫学研究に特化した報告ガイドライン、すなわち薬剤の使用と影響に焦点を当てた研究の報告、を含めるために RECORD 声明を拡張することを目指した¹⁹⁾。この新しい取り組みは、薬剤疫学研究の（報告ではなく）実施や公表される論文の質を評価するための方法に主眼を置く領域の既存のガイダンスを補完するものである^{20,21)}。本

ガイドラインは定期的に更新されるため、我々はこの取り組みへのグローバルコミュニティの貢献と関係者からの電子メールによるコメントを歓迎する。

薬剤疫学のための RECORD チェックリスト (RECORD-PE)

チェックリストの作成と進展

RECORD を「非介入薬剤疫学研究のための RECORD (RECORD-PE)」に適応するために、我々は、下記に示す通り、薬剤疫学、日常的に収集される健康情報の研究、報告ガイドライン、ジャーナロロジー（つまり、出版プラクティスの科学）、および、データベース研究を再現可能にするための報告要件に関する国際薬剤疫学会 (International Society for Pharmacoepidemiology) と国際医薬経済・アウトカム研究学会 (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) の合同コンセンサスペーパーにおける国際的な専門家²²⁾、そして、有識者ユーザーからなるグループを招集した、RECORD-PE チェックリストで考慮されるべき項目案は RECORD-PE 作成者らによって提案され、定期的な電話会議や電子通信で検討され、チェックリスト案が作成された。その後、2017年8月25日にカナダのモントリオールで対面会議が開催された。この会議では、RECORD 声明の作成のために過去に示された手順に従って、出席者は提案された声明の採用と適切な文言について投票した¹⁷⁾。80%以上の出席者が項目の概念、文言、および意図に同意した場合、その項目をチェックリストに含めた。草案の本文とチェックリストはその後修正され、意見と承認のために、RECORD-PE 作成者らおよび RECORD 運営委員会に回覧された。また、草稿案完成後に、意見を求めるために国際薬剤疫学会の会員に回覧され、適宜修正された。

RECORD-PE チェックリスト項目

表1は、RECORD-PE の完全なチェックリストを示しており、これは論文の標準的セクションに従って構成され、STROBE（および、その後の RECORD）で定められた事項に従っている^{1,18)}。チェックリストは15の追加項目で構成され、そのうち13項目は方法セクションに焦点を当てている。このチェックリストは RECORD の拡張であり、さらに RECORD は STROBE 項目の拡張であるため、薬剤疫学に特有の記述は、対応する STROBE と RECORD のチェックリスト項目の隣に表示される。

さらに、STROBE は、コホート研究、横断研究、および症例対照研究を含む研究デザインに特化したチェックリストを含む。RECORD と RECORD-PE については、一般的な STROBE のチェックリストを拡張した^{10,18)}。(論文の) 著者らは、論文を作成する際に各チェックリスト項目を検討し、論文投稿の際にこれらの項目を含めることが期待される。以下に、論文のセクションごとに各 RECORD-PE チェックリスト項目の解説を提供し、付録表1に用語集を示す。

STROBE または RECORD で十分にカバーされている内容については、追加の項目はない。ただし、薬剤疫学研究に関連性がより高いと思われる特定の側面に関する解説はされている。全ての関連する解説は、各 RECORD-PE 項目または論文の各セクションに示されている。RECORD-PE 声明は、日常的に収集される健康情報を用いて実施される薬剤疫学研究に関する報告にのみ使用されることを意図しており、公表された論文における研究の最低報告基準を示す。これらの研究は、臨床で使用される薬剤または薬剤溶出デバイス（例：薬剤溶出ステント）の使用、有効性、および安全性の調査を含む。日常的に収集される健康情報を薬剤疫学のために使用することが広く受け入れられていることに加え、近年、そのようなデータを用いた治療介入のコホート研究も、関心ある介入の標的試験 (target trial) を模倣する試みと考える概念が出てきている。この概念は、疫学や薬剤疫学において有用であると考えられてきた^{23,24)}。日常的に収集される健康情報は、日常的なケアや健康システム管理の一部として頻繁に収集されているため、ベースラインランダム化を伴う研究や日常診療に近い条件下での試験 (pragmatic trials) にも役立つ。しかし、日常診療に近い条件下での試験や、これらのデータを使用した試験の報告に関するガイダンスは、RECORD-PE の範囲を超えている。

キーワードと Medical Subject Headings (MeSH) 用語

STROBE および RECORD 声明は、日常的に収集される健康情報を使用した研究を同定するための特定のキーワードまたは MeSH 用語の使用に対応していない^{1,25)}。これらの研究を同定するための特定の MeSH 用語は現在なく、研究者らはこれらの研究を特定するために様々な検索用語を使用している。このことは、系統的文献調査やメタ疫学的研究の実施において明らかな限界であ

り、今後の研究の焦点とする必要性を示している¹¹⁾。

タイトルと抄録

タイトルと抄録に関しては、STROBEとRECORDの項目に加えるべきRECORD-PEガイドラインに特有の項目は無い。STROBEガイドラインでは、抄録は「何が行われて何が明らかになったかについて十分な情報を含みバランスのとれた要約」を提供すべきであると助言している¹⁸⁾。抄録にそのような要約を示すことは、その研究が薬剤疫学研究であり、リサーチクエスチョン、取られたアプローチ、および研究結果を詳述していることを強調することとなる。タイトルや抄録のスクリーニングは知識の統合（例：スコopingレビュー、系統的文献調査）の重要なステップであるため、タイトルと抄録の文言を明確にすることで、研究結果の適切な再利用が促進され、研究資源の無駄が減少する。日常的に収集される健康情報を使用した研究の実施を記述する際に、RECORDガイドラインの項目は、使用したデータの種類とデータベース名を、リンクされたデータを使用したかどうかを明示しながら報告することを推奨している。これら記述は薬剤疫学研究にも直接関連している¹⁾。

はじめに（緒言）

はじめに（緒言）のセクションに関しては、STROBEとRECORDの項目に加えるべきRECORD-PEガイドラインに特有の項目は無い。STROBEガイドラインでは、「事前に立てた仮説を含む具体的な目的」を詳述するように（論文の）著者らに助言している¹⁸⁾。さらにRECORDの解説は、分析が探索的か検証的か、事後または事前に定められたか、あるいはこれらの特徴が混ざったものかを明確にするよう（論文の）著者らに推奨している。（論文の）著者らは、興味を持った読者がどのように研究計画書にアクセスできるかを明示すべきである。これらの推奨はステイクホルダーが薬剤疫学研究を解釈できるようにするために必要である。

方法（研究デザイン）

RECORD-PE 項目 4.a

特定の研究デザイン（および、その特性）の詳細を含め、複数のデザインを使用した場合にはその旨を報告する。

解説

STROBEは、研究者らが研究デザインの重要な要素を、論文の早い段階で提示することを推奨している¹⁸⁾。日常的に収集される健康情報は、通常、研究に着手する前に収集されるので、理論的には研究者はリサーチクエスチョンに応じて様々な研究デザイン（例：自己対照ケースシリーズ、コホート研究または症例対照研究）またはデザイン特性（例：新規使用者デザイン（new user design））を使用できる。RECORDでは、論文内で様々な研究デザインを使用することは、直接は考慮していない。薬剤疫学研究の2つの側面が、STROBE声明の拡張を要する。第一に、この分野の研究者らは、既存のSTROBEガイダンスでは触れられていない研究デザイン特性（例：実薬対照新規使用者デザイン（active comparator new user design））を使用することがよくある。第二に、1つの論文の中で複数のデザインまたはデザイン特性を使用することがよくある。読者らは、どの研究デザインまたはデザイン特性が使用されたかを判断できなければならない。この情報は、使用された方法を再現することに興味がある読者に役立つ。

研究の著者らは、そのような研究デザインまたはデザイン特性が何を含んでいるのかを読者に明確に示すために必要な限り詳細に研究デザインまたはデザイン特性を記述すべきである。複数の研究デザインまたはデザイン特性を使用する場合、（論文の）著者らはどれが主解析に使われたか述べるべきである。また（論文の）著者らは、研究計画書からの逸脱について言及し正当化するか、または逸脱がないことを明確に述べるべきである。

（例については省略、文献参照 26, 27, 28）

RECORD-PE 項目 4.b

関連性に応じて、曝露、ウォッシュアウト期間、ラグ期間（lag period）、および観察期間、共変量の定義などの研究デザインの重要な側面を示すために図の使用を推奨する。

解説

研究デザイン全体または患者選定のタイムライン（処方の開始と終了、リスク期間、曝露期間、非曝露期間、猶予期間、導入期間、ウォッシュアウト期間などの主要な研究の側面を含む）を示す図を含めることを推奨する。曝露期間は薬剤疫学において複雑であり、読者らにとってしばしば理解困難である。この項目はRECORDでは

特に推奨されてはいなかった。研究が複数の種類のデザインまたは解析を含む場合は、それぞれに対して図示することを推奨する。これにより、患者間または患者内の複数のリスク期間などの、潜在的に複雑な解析デザインを視覚的にまとめることができ、デザインと実施について説明する段落の誤った解釈を防ぐことができる。

(例については省略、文献参照 29, 30))

方法 (セッティング)

RECORD-PE 項目

既存の STROBE 項目を拡張するために必要な追加の RECORD-PE 項目はない。

解説

RECORD の解説で説明されているように、情報バイアスの可能性を評価できるようにするために、読者らはデータ収集の理由と背景、例えばデータ収集の目的は臨床ケアか医療費請求か、について理解する必要がある。また読者らは、研究結果の一般化可能性を評価するために、データベース内の集団が母集団を代表しているかどうかを判断できなければならない。

方法 (参加者)

RECORD-PE 項目 6.1.a

研究の参加基準と、研究対象集団を同定するためにこれらの基準が適用された順序を記述する。特定の適応を有する使用者のみが含まれていたかどうか、そして患者が一回のみ研究対象集団に選定されたか、または複数回の選定が許されたかどうか、を明記すること。マッチングを用いたデザインに関連するガイダンスについては下記を参照。

解説

患者が1つ（または複数）の薬剤への曝露状態に基づいて研究に組み入れられる場合、選定基準を定義するいくつかの方法があり得るため、RECORD の拡張が必要である。ここでは、RECORD の解説で詳しく説明されている3つのレベルの集団階層、すなわち、母集団、データベース集団、および研究対象集団について言及する。多くのスカンジナビア諸国のデータベースでは、それらが国の全人口を含むので、母集団とデータベース集団は同じ人々を表すかもしれない¹⁾。データベース集団は研

究対象集団から得られるもので、適格基準を満たす人々（例：プライマリケアデータベースの場合、プライマリケア診療を受けており、データベースに含まれることをオプトアウトしていない人々）が含まれる。研究対象集団を特定するために適用された選定基準と除外基準の詳細を提供することが重要であり、これには曝露状況とその他の適格基準がどのように定義されているかの明確な記述が含まれる。また著者らは、除外基準が研究参加日の選択の前または後に適用されるのかを明確にすべきである。これらの詳細を報告することは、研究の再現性および研究結果の関連性と妥当性を評価する力を大いに高めるだろう。

マッチングの手順について詳述する必要がある。コントロールのサンプリングについては、リスクセットサンプリングまたは発生密度サンプリングが行われた時間軸も報告すべきである。適格基準を満たすコントロールが見つからないケースを取り扱うための手順（例：マッチング基準の緩和や除外）を説明すべきである。さらに、頻度マッチングまたは個別マッチングが使用されたかどうか、マッチングにおける復元（matching with replacement）の有無、および使用されたアルゴリズム（例：貪欲マッチング（greedy matching）や最近傍マッチング（nearest neighbour matching））についての記述を含むべきである。

(例については省略、文献参照 31, 32))

方法 (変数)

RECORD-PE 項目 7.1.a

薬剤曝露がどのように定義されたかを記述する。

解説

(論文の) 著者らは、どのように薬剤曝露のコードリストを得たかを明確に示すべきである。この情報には、どの辞書を検索したか（例：Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 分類、米国の National Drug Code などのデータベースまたは国に特異的なコード³³⁾）、どのようにこれらの辞書またはデータ源を検索したか（例：自動または手動）、どの原薬名、どの投与経路を検索に使用したか、またどの ATC 分類レベルを適用したか、を含み得る。この詳細レベルにより、読者らは曝露定義の完全性と正確性を解釈することができ、研究結果の再現が可能となり、(この RECORD-PE の詳細レベルは、) RECORD の詳細を超えている。

(例については省略, 文献参照 34))

RECORD-PE 項目 7.1.b

個人の薬剤曝露情報が得られたデータ源を明示する。

解説

(論文の) 著者らは、データ源が何であるか、そして、その電子記録が電子健康記録から発行された処方なのか、あるいは、薬剤交付記録なのかを明確にすべきである。また読者らは、保険償還された処方、ネットワーク外の調剤、医療従事者から直接調剤された薬(サンプル)、または市販薬の使用に関する情報がデータベースに含まれているかどうか、そして、これらの変数の完全性について理解する必要がある。

(例については省略, 文献参照 35))

RECORD-PE 項目 7.1.c

個人が薬剤に曝露されていると見なされる期間 (time window) を記述する。特定の期間を選択した論拠を示すべきである。潜在的な左切捨て (left truncation) または左打ち切り (left censoring) の程度を示すべきである。

解説

例えば、曝露期間は最初の処方開始後の日数とすることができる (RECORD-PE 項目 4 の図の推奨も参照)。日数は、記載または想定された適応に対して、処方された錠剤数、記録された薬の補充 (refill) 回数、または1日の服用錠剤数から求めることができる。しばしば日常的に収集される健康情報を使用している研究者は、服薬指示に関するデータにアクセスできない場合がある。読者らは、通常の処方に基づいて投与期間が推定されたか、服薬指示から直接確認したかどうかを知らされるべきである。薬剤曝露に伴って生じた特定の変数についても説明すべきである。この中には、投与量情報または定義された期間内に交付された処方総数に関する情報を得られる変数が含まれる。例としては、期間、累積投与量、および最新性 (recency) (つまり、現在、新規、最近、以前の使用) が含まれる。(論文の) 著者らは、新規使用者のみを対象とするのか、新規使用者と既使用者の両方を含めるのかを明確に記述する必要がある。(論文の) 著者らは、患者が新規使用者として分類されるのに必要なウォッシュアウト期間を定義することにより、新規使用者および未治療の新規使用者を含めたかどうかを明確

に示す必要がある (例: 新規使用者は、未治療の新規使用者とは異なり、再使用者でありうる)。(論文の) 著者らは、(記録されていない場合には) 1日処方量、保険対象となる処方期間 (duration of prescription coverage)、および(服薬) 切り替え、(服薬) 中止、(服薬) 継続、および(服薬) アドヒアランスなどの特徴を定義するのに使用した猶予期間の長さについての仮定を詳述する必要がある³⁶⁾。

薬の補充行動の多様性を考慮するために、十分に近接した薬の補充は通常、継続使用と見なされる。事前に規定された期間が(推定処方日数に基づいて) 仮定された1回の処方有効期限を過ぎる場合、新しい薬の補充がなければ、薬は中止されたとしばしば見なされる。この問題は、電子健康記録のような、コーディング日が多様なシステムでは重要になる可能性がある。読者らは、このような曝露期間の計算方法と方法論の報告方法について最近公表された推奨を参照するとよいかもしれない³⁷⁾。曝露期間の定義は、中止というアウトカムの評価にも使用することができる。処方記録または薬剤交付記録は真の薬剤服用の不完全な尺度であるため、曝露時間を定義するために著者らが使用したアルゴリズムと仮定を報告する必要がある。研究者らは、曝露期間の異なる定義を感度分析として検討することができ、それは本文中または付録において報告すべきである。

日常的に収集される健康情報では、左または右の切り捨てと打ち切りの問題も薬剤曝露およびアウトカム情報の定義に影響を与える可能性があり、重大な誤分類とバイアスをもたらす可能性がある。したがって、これらの問題は日常的に収集される健康情報の論文(出版物)の中で報告されるべきである³⁸⁾。例えば、電子健康記録のセッティングでは右の切り捨てが存在する可能性がある、なぜなら診療所を移ったり、保険制度の対象外となった場合には管理システム内で患者が移動したりするためである。これらの側面に関する決定は読者らに明らかにすべきである。

(例については省略, 文献参照 39, 40))

RECORD-PE 項目 7.1.d

イベントがどのように薬剤への現在の曝露、過去 (prior) の曝露、これまで (ever) の曝露、または、累積的曝露に起因するのか、十分な根拠を示す。

解説

薬剤疫学研究では、2つの薬剤群または2つ以上の期

間の間で有害事象の（発生）率を比較するのが一般的である。有害事象発生率は、有害事象数を曝露のリスクにさらされている合計時間で割ったものと定義される。リスク期間がどのように定義されたのかを考察し透明性をもって報告することが重要である。リスク期間の定義は、薬剤の薬物動態特性、関心のあるエンドポイントの性質、患者に関連する要因、および薬剤とエンドポイントを結ぶ導入期間についての妥当な仮説、によって異なる。2値の曝露変数の場合、アウトカムは「現在曝露されている（currently exposed）」から「これまでに曝露されたことがある（ever exposed）」までの範囲のあらゆる薬剤曝露に起因し得る。この範囲におけるもう1つのリスク起因モデルは、「薬剤使用期間とラグ期間（on drug plus a lag window）」である。このモデルでは、イベントは薬剤中止以降も一定期間にわたり治療に起因し得るとし、残存する薬剤の影響が一定期間続くことやアウトカムが一定期間遅れて発現する可能性が認められている。リスク起因モデルが異なれば、同じデータに基づいたとしても、異なる結論を導き得る。この問題から、リウマチ科の生物学的製剤登録のガイドラインが作られ、研究グループが同じリサーチクエストンに取り組み際に同様のリスク起因モデルを使用し、研究結果の比較可能性を高めるよう提案している⁴¹⁾。リスク起因モデルを定義する際に、研究者らは、初発症状（protopathic）バイアス、例えば診断されていないアウトカムの初期症状を治療するために薬剤を開始する可能性も考慮することがある⁴²⁾。もし初発症状バイアスの可能性があれば、（論文の）著者らはそれを論文に記載すべきである。

（例については省略、文献参照 43）

RECORD-PE 項目 7.1.e

薬剤の投与量とリスクの起因を調べるときは、現在の治療、過去の治療、または治療の時期がどのように考慮されたか記述する。

解説

有害事象のリスクは、現在または過去の治療によって影響を受ける可能性がある。よって、研究者らは現在および過去の薬剤曝露がどのように分析において考慮されているかを検討する必要がある。現在の薬剤使用のみをモデル化するという事は、それが2値変数（曝露/非曝露）であれ（連続変数）現在の投与量であれ、過去の使用が関心のあるアウトカムに影響を及ぼさないと仮定していることになる。最近の使用、例えば過去30日

間の曝露とした場合、過去の曝露を考慮していることになるが、29日間の曝露は重要であるが31日間の曝露は重要ではないと仮定していることになる。適切なリスク期間（risk window）の選択は、リサーチクエストンと曝露がアウトカムをもたらす生物学的メカニズムによって異なる。例えば、過去の薬剤曝露が現在の過敏反応（hypersensitivity reaction）に影響を及ぼす可能性は低いが、何ヶ月または何年も前の薬剤曝露が現在の悪性腫瘍のリスクに寄与している可能性がある⁴⁴⁾。重み付けを行った累積曝露モデル（the weighted cumulative exposure model）のような複雑なモデルは、リスクが評価される時点まで、薬剤使用の履歴を柔軟にモデル化することを可能にする⁴⁵⁾。どのモデルも完全ではないが、研究者らは過去の曝露がどのように考慮されたかを考察し報告すべきである。研究期間中に関心のある複数の薬剤に対して曝露があった人々についての対処法も示すべきであり、（論文の）著者らは時間により変化する交絡に対するアプローチを報告することが望ましい。また、感受性の高い人々（depletion of susceptible people）の減少や健康なアドヒアランス良好者バイアス（healthy adherer bias）の問題に直接対処することが望ましい^{46,47)}。

（例については省略、文献参照 48,40）

RECORD-PE 項目 7.1.f

どのような比較群の使用も概説し正当化すべきである。

解説

適応による交絡は、疫学において「難治性（intractable）」バイアスとも呼ばれている、なぜなら治療の選択は特定のアウトカムのリスクを最優先に行われるためである⁴⁹⁾。したがって、この項目は薬剤疫学に特に関連がある。このバイアスは、根底にある共通の原因による関連から生じる交絡よりおそらく大きい、強い交絡をもたらすかもしれない。さらに、適応による交絡の程度を評価することは困難である、なぜなら適応による交絡の程度は予想される予後に基づいており、その予想は個々の患者を担当する個々の医療従事者の頭の中で形成されるからである。

対照治療の適切な選択は、適応や重症度による交絡を減らすための鍵となる（RECORD-PE 項目 4.a を参照）。対照群または対照コホートがない場合、（論文の）著者らはその理由を述べるべきである。適応や重症度による

交絡の可能性の評価には、対照群の使用とその正当性の明確な説明が必要である。比較対照は、同じ適応に対する代替の薬剤曝露、同じ薬剤曝露に対する異なる曝露期間、過去の対照群 (historical comparators) の使用、曝露が無い期間、または曝露が無い個人が含まれる。ランダム化をしていない場合には、(適応による) 交絡は細心の注意に値する。したがって、研究者らは複数の比較群を使用し、交絡をより良くコントロールすることによって関連性の推定値が変化するかどうか (例: 交絡因子の調整の有無で実薬対照に対するオッズ比が異なるかどうか) に基づいて推論を行うことができる。これらの分析は公表論文の中で報告されるべきである。単群研究、または同時期の実薬対照がない場合には、日常的に収集される健康情報から過去の実薬対象群 (historical active comparator group) を組むことができる。これらのアプローチはいずれも明確に報告すべきである。

(例については省略、文献参照 34, 50))

RECORD-PE 項目 7.1.g

研究期間中に複数の関連する薬剤の曝露を受けた個人を取り扱うために使用されたアプローチの概要を説明する。

解説

2つ以上の薬剤曝露間の有害反応の発生を比較するコホート研究では、読者が研究結果を解釈できるよう、曝露期間の開始時点で複数の薬剤を投与された (もしくは最初に薬剤 1、その後薬剤 2 のように複数の薬剤を順番に投与された) 人を取り扱う方法が記載されるべきである (RECORD-PE 項目 7.1.d と 7.1.e も参照)。処方または調剤記録によれば、コホート登録時に同時に複数の治療を受けている患者がいるが、リスクが何に起因するのか特定が困難なことから、これらの患者を除外している研究もある。追跡中に複数の治療が行われた場合には、打ち切りが最もよく使用される (下記参照)。代替法として、複数の治療への曝露 (例: 古い治療から新しい治療への切り替え時) は、時間により変化する曝露として、すなわち各患者の時間を調剤記録に基づいて分割し、時間依存性交絡を取り扱うための適切な方法 (例: 周辺構造モデル, g 推定) を用いて対処することができる。リスク起因モデルとラグ期間の定義を含め、(論文の) 著者らによるアプローチは透明性をもって報告されるべきである。

(例については省略、文献参照 51, 52))

方法 (データ源)

RECORD-PE 項目 8.a

薬剤曝露記録が生み出されたヘルスケアシステムと仕組みを記述する。関心のある薬剤が処方されたケアのセッティング (care setting) を明確に記述する。

解説

ヘルスケアシステムの種類、薬剤データが入手可能な患者の特性、および患者がどの程度処方薬についての払い戻しを受けるかは、薬剤使用の可能性や薬剤使用の記録が研究データに含まれる可能性に影響を及ぼし得る。例えば、処方制限は薬剤の使用を妨げる傾向がある。こうした背景を理解することは、一般化可能性の解釈または異なる状況での薬剤の入手可能性における限界を理解するために重要となる。例えば、カナダには政府が資金を提供する普遍的なヘルスケアシステム (universal healthcare system) があるが、一部の州はすべての処方薬の費用を払い戻す一方で、他の州は特定の年齢層または社会的援助を受けている低所得層の人々に限って処方薬の費用を払い戻す。(後者の) 州では、処方薬の費用の払い戻しがカバーされていないグループでは補足的な民間保険が一般的になる可能性があるため、州の健康管理データでは薬剤記録が不完全になる可能性がある。完全な処方記録は特定の患者にのみ利用可能であるため、こうした情報欠落のために部分的な確認しかできない可能性がある。公的保険での補償範囲が高齢の患者のみである場合にも、左切り捨てバイアスが生じる可能性がある。したがって、ヘルスケアシステムの特性と薬剤データ収集の背景を (読者に) 示す必要がある。

(例については省略、文献参照 40, 53))

方法 (バイアス)

RECORD-PE の項目

RECORD および STROBE 項目に加えるべき、RECORD-PE ガイドラインに特有の項目はない。

解説

バイアスのある研究は観察された相関における系統的な誤差を特徴とする。そして、読者は結果にバイアスがあるかどうか判断するために、バイアスに対処するために取られたアプローチを理解する必要がある。いくつか

の潜在的なバイアスが薬剤疫学研究において発生する可能性があり、そして日常的に収集される情報が使用されるときにより顕著になり得る。トライアングレーションの使用を記述した最近の論文はバイアスについての議論に役立つかもしれない⁵⁴⁾。ROBINS-I (介入の非ランダム化研究におけるバイアスのリスク) ツールもバイアスの議論に焦点を当てることに役立つかもしれない⁵⁵⁾。我々は、薬剤疫学研究において報告されるべきいくつかの潜在的なバイアス源について、以下にリストをあげる。

- ・薬剤疫学分析における交絡は、(研究) デザインまたは分析的アプローチによって対処されるかもしれない⁵⁶⁾。(研究) デザインまたはデザイン特性の例として、自己対照ケースシリーズ、操作変数、不連続回帰デザイン、および実薬対照がある。分析アプローチの例には、多重回帰分析または傾向スコアの使用を含むが、これらのアプローチは交絡がないことを保証するものではない。交絡に対処するために使用された研究デザインまたは分析アプローチは報告すべきであり、そして(論文の) 著者らは考察において交絡のリスクに潜在的に対処したまたは対処できなかったことを言及すべきである。複数の方法を用いた場合、(論文の) 著者らはどのアプローチが主な分析であり、どれが感度分析であるかを明確にすべきである。
- ・例えば、ベースラインにおける交絡に対処するために傾向スコア分析を適用する研究では、傾向スコア推定の方法(例: ロジスティック回帰) を報告すべきである。傾向スコアのマッチング、傾向スコアの層別化、共変量の調整、治療の重み付けの逆確率など、いくつかの方法でベースラインの交絡を調整するためにこれらのスコアを使用することができる⁵⁷⁾。使用される特定のアプローチ(複数可) は、各ベースライン変数について得られた治療群と非治療群の類似性を評価するための試みとともに明確に記述されるべきである^{58,59)}。研究者らがトリミングアプローチ(trimming approaches) を使用している場合、結果として除外された参加者の数について考察すべきである。特に、傾向スコア法に基づく高次元プロキシ調整は、医療費請求データを用いた研究における残存する交絡を減らすことが報告されており、このアプローチが用いられる場合、そのことが記述されるべきである⁶⁰⁾。経験的に確認された潜在的な交絡因子のリストはオンラインの付録(appendix) として報告されるべきである³⁹⁾。他のアプローチ(操作変数など) が使用された場合、それらは傾向スコアの説明と同じくらい詳細に記述さ

れるべきである⁶¹⁾。

- ・薬剤治療の研究における交絡を考慮する際に特に関連することは、非介入研究が測定しようとしている治療効果の種類である。このような種類には、治療意図効果(研究参加者が特定の治療を遵守しているかどうかにかかわらず、ベースラインで割り当てられた治療戦略の比較効果がその後も持続する) および治療時効果(実際に使用されている間の薬の比較効果) を含む。日常的に収集される情報に基づく観察研究が仮想的または実際の(臨床) 試験を模倣するようにデザインされている場合、(論文の) 著者らは模倣されている関連する既存または仮想の(臨床) 試験を明確に示すべきである。分析の一部として個人が薬剤治療を切り替えることを可能にする研究では、潜在的な時間依存性交絡の役割を考慮し、適用されるあらゆる複雑な統計手法の詳細(周辺構造モデルの逆確率重み付けなど) とともに本文で報告すべきである。例えば、心血管死亡に対するアスピリンの効果の研究において、Cookと同僚らは、アスピリン使用と心血管死亡との関連における潜在的な時間依存性交絡または中間段階としての非致命的心血管イベントの役割を示すために、アスピリン使用、心血管死亡と介入された心血管イベントとの間の仮説的関係の有向非巡回グラフ(a directed acyclical graph) を(論文に) 含めた⁶²⁾。
- ・健康状態による交絡(健康な治療開始者(healthy initiator) のバイアスや感受性の高い人々の減少) は、観察の開始と治療の開始をそろえることによって(研究) デザインの段階で対処することができる(実薬対照新規使用者デザイン; RECORD-PE 項目 4.a 参照)。そのような(研究) デザイン特性を使用するという決定の背後にある推論、および選択バイアスが対処されたあるいは対処されなかったかとその程度は、考察すべきである。
- ・処方記録または薬剤交付記録による薬剤曝露の誤分類の可能性による情報および選択バイアスは、曝露の異なる定義を含む感度分析で対処することができる(例: 処方エピソードの期間を定義するために異なるアルゴリズムが使用される場合⁶³⁾)。1回の処方または(薬剤) 交付のみを有する個人は治療をしていないかもしれないので、代替方法として、ある期間(例: 6ヶ月以内) に複数の処方または(薬剤) 交付を有する人々のみを含める方法もある。治療の新しいエピソードを定義するために異なるウォッシュアウト期間を使用することも、データの解釈に影響を与える可能性がある。各問

題は、日常的に収集される健康情報に基づいた薬剤疫学研究の報告で明確に記述し考察すべきである。

方法（統計的方法）

RECORD-PE 項目 12a

仮定が満たされているかどうかを評価するために使用した方法を記述する。

解説

すべての研究デザインを報告する際に、(論文の)著者らは、基盤となる研究の仮定が満たされているかどうかを考察すべきである。仮定が満たされないと、使用した方法が損なわれる可能性がある。データに対して、使用した方法が適切かどうかを判断することは、結果として得られる分析にさらに検討が必要かどうかを読者が理解するために重要である。薬剤疫学の例としては、参加者が自ら対照としての役目をする、ケースクロスオーバーデザインや自己対照ケースシリーズ研究を含む自己対照研究の使用である⁶⁴⁾。自己対照ケースシリーズ法を適用する場合、妥当でバイアスのない推定を得るためにはいくつかの仮定が満たされなければならない⁶⁵⁾。例えば、関心のある薬剤への曝露は過去のアウトカムイベントの影響を受けてはならない^{66,67)}。(論文の)著者らは、自己対照または他の研究デザインの仮定がどのように評価されたかを明確にすべきである。自己対照ケースシリーズの実施および報告に関する詳細なガイダンスはこのガイドラインの範囲を超えているが、現在 SCOPE (self controlled cross observational pharmacoepidemiology) イニシアチブによって(ガイドラインが)作成中である⁶⁸⁾。すべての(研究)報告では、評価されていない、または満たされていない仮定を説明する必要がある。考察では、時間に関連したバイアス(例:不死時間バイアス(immortal time bias))の可能性についても、これらが問題になりそうな場合は言及すべきである⁶⁹⁾。

(例については省略、文献参照 70))

RECORD-PE 項目 12.b

複数の(研究)デザイン、デザイン特性、または分析アプローチの使用を記述し、正当化する。

解説

RECORD-PE 項目 4.a で説明されているように、同じ(研究)報告で複数のデザインまたはデザイン特性を使

用することは、バイアスと残存する交絡の可能性を評価するために薬剤疫学研究でよく使用される戦略である。(論文の)著者らが分析に複数のアプローチを用いた場合、読者らがそれらの長所と限界を評価するためにこれらを明確に示すべきである。また、著者らはコーディングやヘルスケアシステムの多様性などの問題を含め、様々なデータベース間での再現性にどのようにアプローチしたかを明確に述べる必要がある。著者らが異なるデータ源にまたがるデータを分析するために共通データモデル(a common data model)を使用した場合⁷¹⁾(下記の2番目の例⁷²⁾を参照、日本語訳は省略のため原文参照)、これを記述し、どの共通データモデルを使用したかを明確に述べるべきである。(複数の)データ源にまたがってデータのプールが行われた場合は、使用された方法を説明する必要がある。

(例については省略、文献参照 52, 72))

方法(データアクセスとクリーニング方法)

RECORD-PE 項目

RECORD 項目以外に、RECORD-PE ガイドラインに特有の項目はない。

解説

RECORD では、「著者らは、研究で用いたデータクリーニング方法の情報を示すべきである」と述べている¹⁾。薬剤曝露データの作成は複雑であり、通常は開示されていない一連の仮定を反映しているため、この情報は薬剤疫学研究にとって特に重要である。したがって、データクリーニングは、単純な外れ値の削除といった行為を大幅に超えるような行為を含む。データ分析準備を必要とする場合(例:生の処方データを人時間で表される曝露されたおよび曝露されていないエピソードに変換する)、(論文の)著者らはデータクリーニングの際に行った手順について明確にすべきである。これらの手順には、開始と終了日の推定の決定、および薬剤投与指示に柔軟性がある場合(例:必要に応じて処方)、処方が重複している場合、および臨床的に妥当でない値に遭遇した場合における仮定を含む。

結果

RECORD-PE の項目

結果のセクションでは、以前の STROBE および RECORD

の推奨事項に加えて、RECORD-PE に特有の項目はない。

解説

STROBE ガイドラインでは、除外の理由を含め、研究の各段階に含まれる参加者の数を研究者らが報告することを推奨している¹⁸⁾。RECORD ガイドラインでは、データの質、利用可能性、および（他データとの）リンケージに基づいて結果がどのようにフィルタリングされたかを報告することの重要性をさらに強調している¹⁾。研究対象集団の選択を説明するためにフロー図を用いることが STROBE と RECORD の双方で推奨されている。但しこの図は RECORD-PE 項目 4.b で説明されている研究デザイン図とは異なる。高いレベルの透明性は、追加の適格基準がしばしば使用される薬剤疫学研究（例：使用の適応、ウォッシュアウト期間、およびラグ期間に基づく）においても同様に重要であり、選択プロセスをさらに複雑にする。研究者は、分析段階やさまざまな目的を評価するために実施された分析（例：サブグループや感度分析など）を含め、研究のすべての段階に含まれる参加者の数を報告する必要がある。

薬の有害事象または反応を調べる薬剤疫学研究は、研究者らが個々の症例レベルでアウトカムを評価または妥当性検証したかどうか、またその方法を報告する必要がある（例：その他の可能性の高い事象の原因を排除するために、研究中の曝露を知らされていない専門家による記録調査を通じて）。この過程は、記録調査後に研究対象の薬によって引き起こされたと考えられる事象の数を説明した本文、表、またはフローチャートに明示すべきである。非症例または確定症例として分類するために必要な情報が欠損している（そしてそのために、「疑い（possible）」や「不確実（uncertain）」と分類された）潜在的な症例の数を示すこともまた奨励される。Kaye と同僚らによる経口抗菌薬の使用に関連した肝障害のリスクに関する論文では、図 1 が良い例である⁷³⁾。選定プロセスの明確な描写は、研究結果の批判的吟味、適用、再現を容易にする。

記述分析の結果に関し、STROBE は、データが欠損している参加者の数を含む、人口統計学的、臨床的、および社会的変数の分布に関する詳細なデータを著者らが提示することを推奨している。欠損データは、日常的に収集される情報に基づいた薬剤疫学研究で頻繁に発生する。日常的に収集される情報を使用した研究では、我々は診断、症状、および管理に関する記録されていない情報または未測定の情報があるかどうか分からない場合が

あるかもしれない。コホート研究では、追跡期間の集約尺度も示すべきである。日常的に収集される情報に基づく研究については、RECORD に追加項目は含まれていない¹⁾。ただし、臨床的な変数の観点から、薬剤疫学研究では、関心のある薬剤の適応の分布を報告すべきである。また、（論文の）著者らは、適切な場合には、リスク寄与の異なる定義に対する「リスクのある（at risk）」期間の感度分析を含め、薬剤投与下と非投与下それぞれにおける人時間（人年）を示すことを推奨する。さらに、薬剤疫学でますます使用される時間依存性変数の場合、（論文の）著者らは時間依存データのある対象者の数と特性を報告することを検討すべきである。

RECORD-PE は、アウトカムデータ、主な結果、およびその他の分析の提示に関する STROBE 声明を支持している¹⁸⁾。したがって、研究者は、イベント数またはアウトカム（または症例対照研究における曝露）の集約尺度、未調整および調整後の推定値とそれらの精度、調整された交絡変数、連続変数がカテゴリ変数化されるときに分類の境界、意味のある期間におけるリスクの絶対尺度（関連する場合）、およびその他の分析（サブグループ、交互作用、感度分析を含む）を報告すべきである。（論文の）著者らは、従来の方法やより複雑なアプローチを含む異なるアプローチを用いて決定した結果を示す必要がある。

交絡に対処するために複数のアプローチを使用した場合（例：マッチングと調整）、すべての方法による結果を示し、相違点を論じる必要がある。傾向スコアマッチング前の曝露群における共変量分布（数と割合）を示す記述的結果、および適切ならば傾向スコアマッチング後の分布を示すことが望ましい。（論文の）著者らは、分析が事前または事後に定められたかを明示すべきである。また研究者は、日常的に収集される情報に基づいた薬剤疫学研究で頻繁に遭遇する、欠損データの調査と取り扱いに用いた分析の結果を詳細に報告することが推奨される。

考察（限界）

RECORD-PE 項目 19.1.a

選択したデータベースが、関心のある薬剤曝露を適切にとらえている程度を記述する。

解説

研究に使用したデータベースの中で（薬剤曝露の情報

が) 完全にとらえきれなかった場合、(論文の) 著者らは、問題の薬剤曝露が代替の情報源によって確認できるかどうかを報告すべきである。RECORD-PE 項目 8.a に概説されている説明の一部は、ここにも関連している。さらなる問題は、関心のある薬剤曝露が処方箋無しで得られたかどうか、およびそのような使用がデータ源によってとらえられているかどうかである⁷⁴⁾。もしそうでないならば、(論文の) 著者らは誤分類の程度について考察したほうがよい。同様の問題として、患者が長期間病院に入院し、データベースが入院中の薬剤治療の投薬をとらえられていない場合にも、誤分類が発生する可能性がある^{69, 75)}。また、(論文の) 著者らはデータベースに診断、症状、および管理についての情報がある可能性が高いかどうかを検討し、研究結果に対する影響を考察すべきである。

(例については省略、文献参照 76, 69))

考察 (解釈)

RECORD-PE の項目 20.a

関連がある場合には、研究結果に対する代替的な説明として、適応、禁忌、または疾患の重症度による交絡、あるいは選択バイアス (例: 健康なアドヒアランス良好者または不健康な治療中止者 (sick stopper)) の可能性について考察する。

解説

方法のセクションで論じたように、適応による交絡は、日常的に収集される情報の研究全般の枠を超え薬剤疫学研究の知見を解釈する際の大きな問題である。特に診療報酬または医療費請求データ (健康管理データなど) の場合、研究参加者の同定、薬剤曝露、交絡因子、およびアウトカムはコード化されたデータに基づいている。薬剤治療の適応、個人の選好および患者と処方者の価値観、使用の禁忌の可能性、または疾患の重症度を説明するための情報はほとんどまたはまったくないかもしれず、これはすべて薬剤と関心のあるアウトカムとの関連を交絡させる。臨床データ (電子カルテからのデータなど) でさえ、薬剤の適応または禁忌が記録されていないか、自由記載の領域に含まれている可能性があり、薬剤疫学研究にこれらのデータを使用する研究者が (こうした情報に) アクセスできないかもしれない。このように重要な交絡変数は、研究報告する研究者またはその読者が確認できないかもしれない。したがって、できるかぎり、(論

文の) 著者らは日常的に収集される健康情報におけるそのような交絡の可能性と、交絡を全体的としてどう取り扱ったかを報告すべきである。

我々は、結果が適応による交絡によって説明されるかどうかを説明するために、結論 (または他の考察のセクション) に明確な記述を含めることを推奨する。そのような記述は、誤った意思決定を減らし、エビデンスとその解釈の信頼性を高めるのに役立つ。こうした記述において、(論文著者らは) 例えば異なる曝露群の患者が同様の状態に対して薬を処方された可能性が高いかどうかを評価するなど、結果の頑健性と代替的な説明を評価するためにデザインされた事後分析を報告できる。個人の別の診療所または保険データベースへの移動が追跡できない場合、(論文の) 著者らはその個人の個人時間 (person time) が一意 (つまり、新規登録日からのみ考慮されたもの) であるかどうかを明確に述べ、欠損している過去の曝露またはイベントが研究結果に与える影響について考察する必要がある。死亡以外の理由で除外された個人の年齢毎のヒストグラムも、全対象集団に入る個人の年齢分布と同様に有用であるかもしれない。

さらに、RECORD-PE の項目 12.1.b では、(論文の) 著者らは、複数のデザイン、デザイン特性、または分析アプローチを使用した場合は、異なるアプローチからの結果を明示的に考慮する必要がある。そのような取り組みが矛盾する結果を生むのであれば、こうした情報は特に核心的であり、解釈の説明が必要である。

(例については省略、文献参照 34, 77, 78))

RECORD-PE チェックリストについての考察

研究の完全で正確な報告は、国際的に優れた宣言と勧告によって承認された倫理的要件である^{79, 80)}。RECORD-PE ガイドラインは、明らかになったニーズを満たすように開発されており、日常的に収集される情報を用いて行われる薬剤疫学研究の報告を改善するようにデザインされている。これらは STROBE および RECORD 声明を拡張したものであり、既存のガイドラインと併せて使用すべきである^{1, 18, 81)}。RECORD-PE は、報告の最低基準を表し、薬剤疫学研究をより再現性のあるものにすることを目的として作成された最近の一連の包括的な方法論および報告の項目を補完するものである²²⁾。より良い報告は (研究を) 再現する前提条件であるが、研究を再現するにはもっと多くの詳細な情報が必要であ

る。しかしながら、RECORD-PE は報告の透明性について（論文の）著者らを導き、読者らがその結果の長所と潜在的な限界を理解することにも役立つ。したがって、RECORD-PE は、日常的に収集される健康情報を使用して行われる薬剤疫学研究に関する報告の最低基準を示している。

限界

我々は、薬剤疫学、ジャーナリスト、編集者、そして政策立案者の国際的な専門家を含め、これらのガイドラインの作成において広く意見を求めた。こうした幅広い協議にもかかわらず、我々はいくつかの重要な点を見逃しているかもしれない。さらに、我々のガイドライン開発運営委員会のメンバーは、主に西ヨーロッパと北アメリカ出身者であった。

薬剤疫学は、ビッグデータの成長、統合または分散（型）データシステムの開発、および薬剤効果を評価するための非ランダム化データの使用に関連するバイアスを減らすために開発された革新的なアプローチを反映し、頻繁に新しい方法論の開発を伴う急速に変化する分野である。伝統的な地理的およびデータ源の境界を越えた共同アプローチの増加は、あまり一般的でない安全シグナルを検出するには不十分なサンプルサイズなどの問題を克服するための医薬品安全性監視や薬剤疫学における患者の利益に対する新たな知見につながる。本稿では、例えば共通データモデルの使用など、最近の知見について簡単に述べた。我々は、このガイドラインを新しい知見を取り込むために更新する必要があることと認識している。

RECORD-PE ガイドラインは、非介入研究のための STROBE ガイドラインの延長であり、したがってこれらのガイドラインの焦点は、主として薬剤疫学における非介入研究にある。すべての研究が観察を含むため、用語「観察的（observational）」を用語「非介入研究（non-interventional studies）」の代わりに使用すべきか否かに関して文献に多くの議論がある。我々は、RECORD-PE は RECORD の拡張であり、RECORD は STROBE ガイドラインを拡張したものであるため、タイトルでは「観察的（observational）」という用語を継続して用いている^{1,18)}。我々は、RECORD-PE ガイドラインで、日常的に収集される健康情報を用いる日常診療に近い条件下での試験における利用について簡単に述べた。しかし、日常診療に近い条件下でのランダム化比較試験の使用の増加（特にレジストリベースの試験やコホート内での試験の展開⁸²⁾

⁸³⁾ は、ガイダンス文書として RECORD と CONSORT の両方を用いることによる、現在利用可能なガイダンスの拡張を必要とするであろう。

RECORD-PE チェックリストの結論

RECORD-PE 声明は、日常的に収集される情報を使用した薬剤疫学研究の報告に関する指針を示す既存の STROBE および RECORD ガイドラインを拡張することを目的としている。それは、何が計画され、何が行われ、そして何が研究で明らかとなったのかを読者が理解できるようにすることを目的としている。この必要な情報は、研究（結果）の利用者が長所と限界を含めて、その結果を最適に解釈するために重要である。研究報告の不十分さは研究結果の利用を妨げ、研究を無駄にする重要な要素である⁸⁴⁾。研究者による RECORD-PE ガイドラインの使用の増加、および雑誌の編集者らが推奨し順守することによって、日常的に収集される健康情報を用いた薬剤疫学研究の報告が改善することを我々は期待する。透明性と正確性の向上は研究コミュニティに利益をもたらす。最終的には患者ケアを向上させるであろう。

脚注

貢献者：SML と EIB は、研究を構想し、デザインし、統計解析を行い、研究のすべてのデータに完全にアクセスし、データの完全性とデータ分析の正確性に責任を持つ、保証人である。著者全員がデータを入手し、データを分析し解釈し、論文を起草し、そして重要な知的内容のために論文を批判的に改訂した。責任著者は、リストされているすべての著者が著作基準を満たしていること、およびその基準を満たしている他の人が省略されていないことを証明する。

資金源：私たちは、国際薬剤疫学会（the International Society for Pharmacoepidemiology）からの資金とその会員からの意見に感謝する。SML は、Wellcome Senior Clinical fellowship in Science (205039/Z/16/Z) によって支援を受けている。EIB は、Canadian Institutes of Health Research からの新人研究者賞（New Investigator Award）、Canadian Association of Gastroenterology、および Crohn's and Colitis Canada の支援を受けている。また EIB は、カナダの小児保健臨床医科学者プログラム（the Canadian Child Health Clinician Scientist Programme）のキャリアアッププログラムによっても支援されている。KBF は、

ケベック・フォン・ド・リケルシュ・デュ・サンテ (FRQS; Quebec Foundation for Health Research) からの給与支援を受けている。HTS は the Programme for Clinical Research Infrastructure (PROCRIN) プログラムによって支援を受けている。

情報開示:すべての著者は、www.icmje.org/doi_disclosure.pdfにあるICMJEの統一開示フォームに記入し、次のように宣言している。この提出された研究に対して国際薬剤疫学会 (the International Society for Pharmacoepidemiology) から主な支援を受けている。過去3年間に提出された研究に関心を持っている可能性のある組織との金銭的な関係はない。提出した論文に影響を与えたとと思われるその他の関係や活動はない。

履歴と査読:委託されていない。外部ピアレビュー。

これは、Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) ライセンスの条項に従って配布されているオープンアクセスの論文であり、原著が適切に引用されている限りは、商業用途のために配布、編集 (remix)、翻案 (adapt)、発展 (build) することを許可する。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> を参照のこと。

引用文献

- 1) Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, et al., RECORD Working Committee. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med*2015;12:e1001885.
- 2) Spasoff R. *Epidemiologic methods for health policy*. Oxford University Press, 1999. Google Scholar
- 3) Mor A, Petersen I, Sørensen HT, Thomsen RW. Metformin and other glucose-lowering drug initiation and rates of community-based antibiotic use and hospital-treated infections in patients with type 2 diabetes: a Danish nationwide population-based cohort study. *BMJ Open*2016;6:e011523.
- 4) Nørgaard M, Johnsen SP. How can the research potential of the clinical quality databases be maximized? The Danish experience. *J Intern Med*2016;279:132-40.
- 5) Hemkens LG, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP. Current use of routinely collected health data to complement randomized controlled trials: a meta-epidemiological survey. *CMAJ Open*2016;4:E132-40.
- 6) Moher D, Glasziou P, Chalmers I, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research: who's listening?. *Lancet*2016;387:1573-86.
- 7) Canadian Institutes of Health Research. Canada's strategy for patient-oriented research. Improving health outcomes through evidence-informed care. Canadian Institutes of Health Research, 2011.
- 8) Hoffman S, Podgurski A. The use and misuse of biomedical data: is bigger really better? *Am J Law Med*2013;39:497-538.
- 9) Cohen IG, Amarasingham R, Shah A, Xie B, Lo B. The legal and ethical concerns that arise from using complex predictive analytics in health care. *Health Aff (Millwood)* 2014;33:1139-47.
- 10) Benchimol EI, Manuel DG, To T, Griffiths AM, Rabeneck L, Guttman A. Development and use of reporting guidelines for assessing the quality of validation studies of health administrative data. *J Clin Epidemiol*2011;64:821-9.
- 11) Hemkens LG, Benchimol EI, Langan SM, et al. The reporting of studies using routinely collected health data was often insufficient. *J Clin Epidemiol*2016;79:104-11.
- 12) Wang SV, Verpillat P, Rassen JA, Patrick A, Garry EM, Bartels DB. Transparency and reproducibility of observational cohort studies using large healthcare databases. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99:325-32.
- 13) Altman DG, Simera I, Hoey J, Moher D, Schulz K. EQUATOR: reporting guidelines for health research. *Lancet* 2008;371:1149-50.
- 14) Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c869.
- 15) Plint AC, Moher D, Morrison A, et al. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J Aust* 2006;185:263-7.
- 16) Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research (EQUATOR) Network Library 2015. www.equator-network.org/library/. Accessed March 7 2015.
- 17) Nicholls SG, Quach P, von Elm E, et al. The REporting of Studies Conducted Using Observational Routinely-

- Collected Health Data (RECORD) Statement: methods for arriving at consensus and developing reporting guidelines. *PLoS One* 2015;10:e0125620.
- 18) von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Epidemiology* 2007;18:800-4.
 - 19) Strom B. *Pharmacoepidemiology*. 1. What is pharmacoepidemiology? Wiley, 2005: 3-16.
 - 20) Dreyer NA, Schneeweiss S, McNeil BJ, et al., GRACE Initiative. GRACE principles: recognizing high-quality observational studies of comparative effectiveness. *Am J Manag Care* 2010;16:467-71.
 - 21) European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on methodological standards in pharmacoepidemiology. 2011. www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml.
 - 22) Wang SV, Schneeweiss S, Berger ML, et al., joint ISPE-ISPOR Special Task Force on Real World Evidence in Health Care Decision Making. Reporting to improve reproducibility and facilitate validity assessment for healthcare database studies V1.0. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:1018-32.
 - 23) Hernán MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *Am J Epidemiol* 2016;183:758-64.
 - 24) Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
 - 25) Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007;4:e297
 - 26) Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2016;176:1662-71.
 - 27) Kinlaw AC, Stürmer T, Lund JL, et al. Trends in antibiotic use by birth season and birth year. *Pediatrics* 2017;140:e20170441.
 - 28) Nyeland ME, Laursen MV, Callréus T. Evaluating the effectiveness of risk minimisation measures: the application of a conceptual framework to Danish real-world dabigatran data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:607-14.
 - 29) Douglas IJ, Langham J, Bhaskaran K, Brauer R, Smeeth L. Orlistat and the risk of acute liver injury: self controlled case series study in UK Clinical Practice Research Datalink. *BMJ* 2013;346:f1936.
 - 30) Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a multi-database cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1154-64.
 - 31) van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000;93:105-11.
 - 32) Shin JY, Eberg M, Ernst P, Filion KB. Statin potency and the risk of hospitalization for community-acquired pneumonia. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:1319-27.
 - 33) Huerta C, Abbing-Karahagopian V, Requena G, et al. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25(suppl 1):56-65.
 - 34) Suján AC, Rickert ME, Öberg AS, et al. Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA* 2017;317:1553-62.
 - 35) Ehrenstein V, Hernandez RK, Ulrichsen SP, et al. Rosiglitazone use and post-discontinuation glycaemic control in two European countries, 2000-2010. *BMJ Open* 2013;3:e003424.
 - 36) Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008;336:1114-7.
 - 37) Pye SR, Sheppard T, Joseph RM, et al. Assumptions made when preparing drug exposure data for analysis have an impact on results: An unreported step in

- pharmacoepidemiology studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27:781-8.
- 38) Vandenbroucke J, Pearce N. Point: incident exposures, prevalent exposures, and causal inference: does limiting studies to persons who are followed from first exposure onward damage epidemiology? *Am J Epidemiol* 2015;182:826-33.
- 39) Paterno E, Huybrechts KF, Bateman BT, et al. Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations. *N Engl J Med* 2017;376:2245-54.
- 40) Larivée N, Suissa S, Coulombe J, Tagalakis V, Filion KB. Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous thromboembolism: an assessment of risk in first-time users and restarters. *Drug Saf* 2017;40:583-96.
- 41) Dixon WG, Carmona L, Finckh A, et al. EULAR points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1596-602.
- 42) Horwitz RI, Feinstein AR. The problem of “protopathic bias” in case-control studies. *Am J Med* 1980;68:255-8.
- 43) Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al., BSRBR Control Centre Consortium, BSR Biologics Register. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010; 69:522-8.
- 44) Pottegård A, Friis S, Stürmer T, et al. Considerations for pharmacoepidemiological studies of drug-cancer associations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;122:451-9.
- 45) Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Sylvestre MP. Comparison of alternative models for linking drug exposure with adverse effects. *Stat Med* 2012;31:1014-30.
- 46) Moride Y, Abenhaim L. Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research [correction in: *J Clin Epidemiol* 2004;57:1111]. *J Clin Epidemiol* 1994;47:731-7.
- 47) Guess HA. Behavior of the exposure odds ratio in a case-control study when the hazard function is not constant over time. *J Clin Epidemiol* 1989;42:1179-84.
- 48) Movahedi M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M, et al. Risk of incident diabetes mellitus associated with the dosage and duration of oral glucocorticoid therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1089-98.
- 49) Miettinen OS. The need for randomization in the study of intended effects. *Stat Med* 1983;2:267-71.
- 50) Filion KB, Azoulay L, Platt RW, et al., CNODES Investigators. A multicenter observational study of incretin-based drugs and heart failure. *N Engl J Med* 2016;374:1145-54.
- 51) Xue F, Ma H, Stehman-Breen C, et al., Denosumab Global Safety Assessment Team. Design and methods of a postmarketing pharmacoepidemiology study assessing long-term safety of Prolia (denosumab) for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:1107-14.
- 52) Wong AY, Root A, Douglas IJ, et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. *BMJ* 2016;352:h6926.
- 53) Khan NA, Yun L, Humphries K, Kapral M. Antihypertensive drug use and adherence after stroke: are there sex differences? *Stroke* 2010;41: 1445-9.
- 54) Lawlor DA, Tilling K, Davey Smith G. Triangulation in aetiological epidemiology. *Int J Epidemiol* 2016;45: 1866-86.
- 55) Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
- 56) Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005;58:323-37.
- 57) Williamson EJ, Forbes A. Introduction to propensity scores. *Respirology* 2014;19:625-35.
- 58) Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med* 2009;28:3083-107.
- 59) Stürmer T, Schneeweiss S, Brookhart MA, Rothman KJ, Avorn J, Glynn RJ. Analytic strategies to adjust confounding using exposure propensity scores and disease risk scores: nonsteroidal antiinflammatory

- drugs and short-term mortality in the elderly. *Am J Epidemiol* 2005;161:891-8.
- 60) Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology* 2009;20:512-22.
- 61) Swanson SA, Hernán MA. Commentary: how to report instrumental variable analyses (suggestions welcome). *Epidemiology* 2013;24:370-4.
- 62) Cook NR, Cole SR, Hennekens CH. Use of a marginal structural model to determine the effect of aspirin on cardiovascular mortality in the Physicians' Health Study. *Am J Epidemiol* 2002;155:1045-53.
- 63) Støvring H, Pottgård A, Hallas J. Refining estimates of prescription durations by using observed covariates in pharmacoepidemiological databases: an application of the reverse waiting time distribution. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:900-8.
- 64) Gault N, Castañeda-Sanabria J, De Rycke Y, Guillo S, Foulon S, Tubach F. Self-controlled designs in pharmacoepidemiology involving electronic healthcare databases: a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2017;17:25.
- 65) Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *BMJ* 2016;354:i4515.
- 66) Whitaker H. The self controlled case series method. *BMJ* 2008;337:a1069.
- 67) Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med* 2006;25:1768-97.
- 68) Cadarette S, Tadrus M, Delaney J, et al. Control yourself: guidance for the application and reporting of self-controlled study designs in pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26(suppl 2):3.
- 69) Suissa S. Immeasurable time bias in observational studies of drug effects on mortality. *Am J Epidemiol* 2008;168:329-35.
- 70) Wilson K, Hawken S, Kwong JC, et al. Adverse events following 12 and 18 month vaccinations: a population-based, self-controlled case series analysis. *PLoS One* 2011;6:e27897.
- 71) Reisinger SJ, Ryan PB, O'Hara DJ, et al. Development and evaluation of a common data model enabling active drug safety surveillance using disparate healthcare databases. *J Am Med Inform Assoc* 2010;17:652-62.
- 72) But A, De Bruin ML, Bazelier MT, et al. Cancer risk among insulin users: comparing analogues with human insulin in the CARING five-country cohort study. *Diabetologia* 2017;60:1691-703.
- 73) Kaye JA, Castellsague J, Bui CL, et al. Risk of acute liver injury associated with the use of moxifloxacin and other oral antimicrobials: a retrospective, population-based cohort study. *Pharmacotherapy* 2014;34:336-49.
- 74) Schmidt M, Hallas J, Friis S. Potential of prescription registries to capture individual-level use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Denmark: trends in utilization 1999-2012. *Clin Epidemiol* 2014;6:155-68.
- 75) Suissa S. Co-morbidity in COPD: the effects of cardiovascular drug therapies. *Respiration* 2010;80:3-7.
- 76) Weinstein RB, Ryan P, Berlin JA, et al. Channeling in the use of nonprescription paracetamol and ibuprofen in an electronic medical records database: evidence and implications. *Drug Saf* 2017;40:1279-92.
- 77) Filion KB, Eberg M, Ernst P. Confounding by drug formulary restriction in pharmacoepidemiologic research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25:278-86.
- 78) Schneeweiss S, Seeger JD, Landon J, Walker AM. Aprotinin during coronary-artery bypass grafting and risk of death. *N Engl J Med* 2008;358:771-83.
- 79) Mittelstadt BD, Floridi LNicholls SG, Langan SM, Benchimol EI. Reporting and transparency in big data: the nexus of ethics and methodology. In: Mittelstadt BD, Floridi L, eds. *The ethics of biomedical big data*. Springer International Publishing, 2016:339-65.
- 80) Nicholls SG, Langan SM, Benchimol EI, Moher D. Reporting transparency: making the ethical mandate explicit. *BMC Med* 2016;14:44.
- 81) Etminan M. Reporting guidelines for pharmacoepidemiological studies are urgently

needed. BMJ 2014;349:g5511.

- 82) Mathes T, Buehn S, Prengel P, Pieper D. Registry-based randomized controlled trials merged the strength of randomized controlled trails and observational studies and give rise to more pragmatic trials. J Clin Epidemiol 2018;93:120-7.
- 83) Mc Cord KA, Al-Shahi Salman R, Treweek S, et al. Routinely collected data for randomized trials: promises, barriers, and implications. Trials 2018;19:29.
- 84) Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. Lancet 2014; 383:267-76.

日本語翻訳者：岩上 将夫^{1,2)}，友滝 愛³⁾，伊藤 沙紀子⁴⁾，
田中 宏和⁵⁾，奥山 絢子^{6)*}

- 1) 筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野
 - 2) Department of Non-communicable Disease Epidemiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine
 - 3) 国立看護大学校人間科学情報学
 - 4) 東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科高齢社会看護ケア開発学看護キャリアパスウェイ教育研究センター
 - 5) 東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻公衆衛生学分野
 - 6) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センターがん登録センター院内がん登録分析室
- * RECORD-PE 日本語翻訳ワーキンググループ委員長

日本語訳について連絡先：奥山 絢子

国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センターがん登録センター院内がん登録分析室

〒 104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL : 03-3547-5201 (内線 1600)

Email: aokuyama@ncc.go.jp

表1 STROBEとRECORD声明を拡張させた、日常的に集められる健康情報を用いる非介入薬剤疫学研究における項目チェックリストのRECORDの声明(RECORD-PE) [1, 18]

	項目番号	STROBEの項目	RECORDの項目	RECORD-PEの項目
タイトルと抄録				
	1	(a) タイトルまたは抄録のなかで、試験デザインを一般に用いられる用語で明示する。 (b) 抄録では、研究で行われたことと明らかにされたことについて、十分な情報を含み、かつバランスのよい要約を記載する。	1.1: タイトルまたは抄録(アブストラクト)において、使用したデータの種類を明示すべきである。可能であれば、使用したデータベースの名前を含めるべきである。 1.2: 該当があれば、タイトルまたは抄録(アブストラクト)の中で、研究が行われた場所(地理的位置)と時間枠組みを報告すべきである。 1.3: 研究のためにデータベース間の結合(リンケージ)を実施したならば、タイトルまたは抄録(アブストラクト)の中で明確にこれ(結合)について記述すべきである。	
はじめに				
背景・論拠	2	研究の科学的な背景と論拠を説明する。		
目的	3	特定の仮説を含む目的を明記する。		
方法				
研究デザイン	4	研究デザインの重要な要素を論文のはじめの部分で示す。		4.a: 特定の研究デザイン(および、その特性)の詳細を含め、複数のデザインを使用した場合にはその旨を報告する。 4.b: 関連性に応じて、曝露、ウォッシュアウト期間、ラグ期間(lag period)、および観察期間、共変量の定義などの研究デザインの重要な側面を示すために図の使用を推奨する。
セッティング	5	セッティング、実地場所のほか、基準となる日付については、登録、曝露、追跡、データ収集の期間を含めて明記する。		
参加者	6	(a)・コホート研究: 適格基準、参加者の母集団、選定方法を明記する。追跡の方法についても記述する。 ・ケース・コントロール研究: 適格基準、参加者の母集団、ケースの確定方法とコントロールの選択方法を示す。ケースとコントロールの選択における論拠を示す。 ・横断研究: 適格基準、参加者の母集団、選択方法を示す。 (b)・コホート研究: マッチング研究の場合、マッチングの基準、曝露群と非曝露群の各人数を記載する。 ・ケース・コントロール研究: マッチング研究の場合、マッチングの基準、ケースあたりのコントロールの人数を記載する。	6.1: 参加者の母集団(対象母集団)の選定方法、例えば対象者を特定するために用いたコードやアルゴリズムを詳細に記載すべきである。これができない場合は、説明をするべきである。 6.2: 参加者(対象)の選択に用いたコードあるいはアルゴリズムの妥当性研究は、引用文献に含めるべきである。もし妥当性について研究の中で実施され、かつ他に公表されていない場合は、詳細な方法と結果を提供するべきである。 6.3: もしデータベースの結合(リンケージ)をした研究であれば、各段階でデータに結合(リンク)された個々の対象数を含めデータ結合(リンケージ)の過程を実証するためにフローダイアグラムあるいはほかの図表的な表示を用いることを考慮する。	6.1.a: 研究の参加基準と、研究対象集団を同定するためにこれらの基準が適用された順序を記述する。特定の適応を有する使用者のみが含まれていたかどうか、そして患者が一回のみ研究対象集団に選定されたか、または複数回の選定が許されたかどうか、を明記すること。マッチングを用いたデザインに関連するガイダンスについては下記を参照。

変数	7	すべてのアウトカム、曝露、予測因子、潜在的交絡因子、潜在的な効果修飾因子を明確に定義する。該当する場合は、診断方法を示す。	7.1：曝露、アウトカム、交絡因子、効果修飾因子を分類するために用いたコードやアルゴリズムの完全なリストを提供するべきである。もしこれらが報告できない場合は、説明をするべきである。	7.1.a：薬剤曝露がどのように定義されたかを記述する。 7.1.b：個人の薬剤曝露情報が得られたデータ源を明示する。 7.1.c：個人が薬剤に曝露されていると見なされる期間 (time window) を記述する。特定の期間を選択した論拠を示すべきである。潜在的な左切り捨て (left truncation) または左打ち切り (left censoring) の程度を示すべきである。 7.1.d：イベントがどのように薬剤への現在の曝露、過去 (prior) の曝露、これまで (ever) の曝露、または累積的曝露に起因するのか、十分な根拠を示す。 7.1.e：薬剤の投与量とリスクの起因を調べるときは、現在の治療、過去の治療、または治療の時期がどのように考慮されたかを記述する。 7.1.f：どのような比較群の使用も概説し正当化すべきである。 7.1.g：研究期間中に複数の関連する薬剤の曝露を受けた個人を取り扱うために使用されたアプローチの概要を説明する。
データ源 / 測定方法	8*	関連する各因子に対して、データ源、測定・評価方法の詳細を示す。二つ以上の群がある場合は、測定方法の比較可能性を明記する。		8.a：薬剤曝露記録が生み出されたヘルスケアシステムと仕組みを記述する。関心のある薬剤が処方されたケアのセッティング (care setting) を明確に記述する。
バイアス	9	潜在的なバイアス源に対応するためにとられた措置があればすべて示す。		
研究サイズ	10	研究サイズ (STROBE 記者注：観察対象者数) がどのように算出されたかを説明する。		
量的変数	11	量的変数の分析方法を説明する。該当する場合は、どのグルーピングがなぜ選ばれたかを記載する。		
統計・分析方法	12	(a) 交絡因子の調整に用いた方法を含め、すべての統計学的方法を示す。 (b) サブグループと相互作用の検証に用いたすべての方法を示す。 (c) 欠損データをどのように扱ったかを説明する。 (d) ・コホート研究：該当する場合は、脱落例をどのように扱ったかを説明する。 ・ケース・コントロール研究：該当する場合は、ケースとコントロールのマッチングをどのように行ったかを説明する。 ・横断研究：該当する場合は、サンプリング方式を考慮した分析法について記述する。 (e) あらゆる感度分析の方法を示す。		12.a：仮定が満たされているかどうかを評価するために使用した方法を記述する。 12.b：複数の (研究) デザイン、デザイン特性、または分析アプローチの使用を記述し、正当化する。

データアクセスとクリーニング方法			12.1: 著者らは、研究対象を作成するために用いたデータベース集団へ研究者がどの程度アクセス権をもっていたのかを記述すべきである。 12.2: 著者らは、研究で用いたデータクリーニング方法の情報を提供すべきである。	
リンケージ			12.3: 研究が、個人レベル、施設レベル、あるいは2つ以上のデータベースと結合（リンク）されたデータなのかどうかを述べること。結合（リンケージ）の方法や結合（リンケージ）の質の評価方法は、提供されるべきである。	
結果				
参加者	13*	(a) 研究の各段階における人数を示す（例：潜在的な適格者数、適格性が調査された数、適格と確認された数、研究に組み入れられた数、フォローアップを完了した数、分析された数） (b) 各段階での非参加者の理由を示す。 (c) フローチャートによる記載を考慮する。	13.1: データの質に基づくフィルタリング、データの利用可能性、結合（リンケージ）を含め、研究に含めた個々の選定プロセス（例えば、研究対象の選定プロセス）を詳細に記述すべきである。対象に含まれた選定プロセスは、本文と研究フローダイアグラムの両方またはいずれか一方によって記述できる。	
記述的データ	14*	(a) 参加者の特徴（例：人口統計学的、臨床的、社会的特徴）と曝露や潜在的交絡因子の情報を示す。 (b) それぞれの変数について、データが欠損した参加者数を記載する。 (c) コホート研究：追跡期間を平均および合計で要約する。		
アウトカムデータ	15*	・コホート研究：アウトカム事象の発生数や集約尺度の値を経時的に示す。 ・ケース・コントロール研究：各曝露カテゴリーの数、または曝露の集約尺度を示す。 ・横断研究：アウトカム事象の発生数または集約尺度を示す。		
おもな結果	16	(a) 調整前の推定値と、該当する場合は交絡因子での調整後の推定値、そしてそれらの精度（例：95%信頼区間）を記述する。どの交絡因子が、なぜ調整されたかを明確にする。 (b) 連続変数がカテゴリー化されているときは、カテゴリー境界を報告する。 (c) 意味のある場合は、相対リスクを、意味をもつ期間の絶対リスクに換算することを考慮する。		
他の解析	17	その他に行なわれたすべての分析（例：サブグループと相互作用の解析や感度分析）の結果を報告する。		
考察				
鍵となる結果	18	研究目的に関しての鍵となる結果を要約する。		

限界	19	潜在的なバイアスや精度の問題を考慮して、研究の限界を議論する。潜在的バイアスの方向性と大きさを議論する。	19.1：特定の研究疑問に答えるために作られたまたは収集されたわけではないデータを用いる影響について議論すること。報告されている研究に付属するものとして、誤分類によるバイアス、測定できなかった交絡因子、欠損データ、時間を超えて変化する適確性についての議論を含めること。	19.1.a：選択したデータベースが、関心のある薬剤曝露を適切にとらえている程度を記述する。
解釈	20	目的、限界、解析の多重性、同様の研究で得られた結果やその他の関連するエビデンスを考慮し、慎重で総合的な結果の解釈を記載する。		20.a：関連がある場合には、研究結果に対する代替的な説明として、適応、禁忌、または疾患の重症度による交絡、あるいは選択バイアス（例：健康なアドヒアランス良好者（healthy adherer）または不健康な治療中止者（sick stopper）の可能性について考察する。
一般化可能性	21	研究結果の一般化可能性（外的妥当性）を議論する。		
その他の情報				
研究の財源	22	研究の資金源、本研究における資金提供者の役割を示す。該当する場合には、現在の研究の元となる研究についても同様に示す。		
プロトコール、生データ、プログラミングコードへのアクセスビリティ		該当なし	22.1：著者らは、研究計画、生データあるいはプログラムのような追加情報に対して、どの程度にアクセスできるかについての情報を提供すべきである。	

*ケース・コントロール研究では、ケースとコントロールに分けて記述する。コホート研究と横断研究において該当する場合には、曝露群と非曝露群に分けて記述する。

STROBE の項目訳は、上岡洋晴、津谷喜一郎訳の「疫学における観察研究の報告の強化（STROBE 声明）：観察研究の報告におけるガイドライン」、中山健夫、津谷喜一郎（編著）、臨床研究と疫学研究のための国際ルール集、ライフサイエンス出版 2008年 p.202-9. より抜粋。

RECORD の項目訳は、奥山絢子、横山加代子訳の「日々観察されて集められている診療情報を用いた研究の報告基準」医療の質・安全学会誌 2017；12(4)：478-480 より抜粋。