

# 日々の診療情報を用いた 研究報告の質向上への提案 2

– RECORD-PE: The REporting of studies Conducted using Observational Routinely collected health Data statement for Pharmacoepidemiology (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) の日本語版について–

奥山 絢子<sup>1)</sup> OKUYAMA, Ayako

岩上 将夫<sup>2,3)</sup> IWAGAMI, Masao

友滝 愛<sup>4)</sup> TOMOTAKI, Ai

伊藤 沙紀子<sup>5)</sup> ITOH, Sakiko

田中 宏和<sup>6)</sup> TANAKA, Hirokazu

- 1) 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  
Hospital-Based Cancer Registry Analysis Section, Center for Cancer Registries, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center
- 2) 筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野  
Health Services Research & Development Center, University of Tsukuba
- 3) Department of Non-communicable Disease Epidemiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine
- 4) 国立看護大学校人間科学情報学  
Informatics, National College of Nursing
- 5) 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  
Graduate School of Health Care Sciences, Tokyo Medical and Dental University
- 6) 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  
Graduate School of Medicine, Department of Public Health, The University of Tokyo

## 要約

薬剤疫学においても、リアルワールドデータを用いた研究への関心が高まっている。こうした日常的に集められる健康情報を用いる薬剤疫学研究に特化した報告基準として RECORD-PE が作成された。RECORD-PE は、これまでの STROBE や RECORD では十分にカバーしきれない薬剤疫学研究の複雑さに対処するために、RECORD 専門委員会が中心となり作成された研究報告のベストプラクティスのガイドラインであり、国際薬剤疫学会に承認されている。筆者らは、作成者らに許可を得たのちに、RECORD-PE のチェックリストと解説の翻訳を行ったので本稿において報告するとともに、日本の状況を踏まえながら簡単な解説を行った。筆者らは、今後 RECORD-PE が学術誌査読者や読者に広く周知され、我が国でのこうした日常的に集められる健康情報を用いる薬剤疫学研究の報告の質が高まることを期待する。

キーワード：薬剤疫学、観察研究、リアルワールドデータ

別刷請求先 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1  
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  
奥山 絢子  
Email: aokuyama@ncc.go.jp

**Abstract**

In pharmacoepidemiology, interest of studies conducted using real-world data has been increasing. RECORD-PE was developed as a reporting guideline specialized for pharmacoepidemiological studies conducted using routinely collected health data. RECORD-PE is a best practice guideline developed by the RECORD Steering Committee in order to cope with the complexity of research on pharmacoepidemiology which cannot be fully covered by STROBE and RECORD. RECORD-PE was endorsed by the International Society for Pharmacoepidemiology. We translated RECORD-PE checklist and explanation, and report it here with additional brief explanation about the situation in Japan. We hope that RECORD-PE will be widely disseminated to academic journal reviewers and readers and that the quality of reports on pharmacoepidemiological studies using routinely collected health data in Japan will improve.

**Key words:** pharmacoepidemiology, observational study, real-world data

**I. 緒言**

近年、日常的に集められる健康情報（疾患登録や診療情報等を含む）を用いた研究が増加している。こうした日常的に集められる健康情報を用いる研究が必要とされる理由には、臨床試験は結果がわかるまでに時間を必要とすることや費用がかかること、そして時として臨床試験では重要なリサーチクエスションに答えることができないかもしれないといった状況が考えられる<sup>1,2)</sup>。更に、日常的に集められる健康情報を用いる研究は、より実臨床に即したエビデンスが得られるのではないかと考えられ、一般化可能性が高いのではないかと期待がある<sup>2,3)</sup>。しかし、日常的に集められる健康情報は、日常臨床業務の副産物であり、研究を目的としてデータが収集されているわけではない。こうしたいわゆるリアルワールドデータを用いた研究成果を適切に解釈し、実臨床のなかで活用していくためには、リサーチクエスション、方法、研究結果を適切に評価できるように報告することが重要である。更に、研究報告の読み手が研究の長所と限界を理解し、起こりえるバイアスに関する洞察ができるように、そして研究の再現性を確保するような研究報告を行う必要がある。

日常的に集められる健康情報を用いる研究報告に関するガイドラインとしては、STROBE (Strengthening the Reporting of Observation studies in Epidemiology<sup>4)</sup>；日本語訳：疫学における観察研究の報告の強化<sup>5)</sup>を補足し、一部修正する形で作られたRECORD (Reporting of studies Conducted using Observational Routinely collected health Data<sup>6)</sup>；日本語訳：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<sup>7)</sup>がある。現在、RECORDは、JAMAやBMJをはじめとする20以上の主要な学術誌において支持されている。しかしながら<sup>8)</sup>、RECORDやSTROBEでは、近年増加しつつある薬剤疫学研究の方法論的な複雑さに十分に対処することができない。そこで、RECORDの作成者であるLangan教授、Benchimol博士らが中心となり、既存のRECORD報告基準を拡張させたRECORD-PE (The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology (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))が作成された<sup>2)</sup>。

筆者は、これまでに日本で日常的に集められる健康情報を用いた研究を行う研究者らにこうした研究報告の基準を知ってもらうために、RECORDチェックリストの日本語訳を行うと共に、RECORDについての簡単な解説を本誌において報告した<sup>7)</sup>。その縁もあり、今回Benchimol博士、Langan教授らの許可を得たうえでRECORD-PEについて翻訳を行ったのでここで報告する(資料2参照)。

**II. RECORD – PE とは何か？**

RECORD-PEは、RECORDの作成と同様の手順に従って作成された、日常的に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基準である。作成者らは、こうした報告基準を示すことにより、研究報告の読み手(学術誌の査読者や読者等)が研究の強みと限界を適切に評価できるようにすること、そして研究報告の質が改善することを期待している<sup>2)</sup>。このRECORD-PEは、国

際薬剤疫学会に承認されており、今後、日常的に収集される健康情報を用いて行われる薬剤疫学研究を報告する際は、RECORD-PE に遵守した研究報告が期待されるであろう。なお、RECORD-PE は、既存の RECORD を拡張する形で作成された。そのため、日常的に収集される健康情報を用いる薬剤疫学研究の報告において、研究者らは RECORD および STROBE と並行して、RECORD-PE を使用する必要がある。

### Ⅲ. RECORD-PE の日本語翻訳に至る経緯

近年、がん登録推進法に基づく全国がん登録・院内がん登録といった疾患登録、DPC (Diagnosis Procedure Combination/Per-Diem Payment System) の導入の影響評価に係る調査、レセプト情報・特定健診等情報データベース (National Database : NDB)、介護保険総合データベース、日本外科学会らが共同して実施している NCD (National Clinical Database) など、我が国においても健康情報のデータベースの整備が進められつつある。また、薬剤疫学研究に関連するデータベースの一つとしては、厚生労働省と独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が取り組んでいる医療情報データベース (Medical Information Database NET work : MID-NET) がある<sup>9)</sup>。これは、全国 10 拠点の協力医療機関と連携し、400 万人を超える規模の医療情報 (電子カルテ、レセプトなど) を収集し、副作用の解析といった医薬品の安全対策などに活用され始めている。個人登録番号を用いた生涯にわたる健康情報の収集が行われているスカンジナビア諸国<sup>10-12)</sup>には依然および少ないかもしれないが、我が国においても少しずつ日常的に収集される健康情報のデータベース基盤が整えられつつあり、今後研究への利活用が進むであろう。

筆者は前述のとおり、RECORD について日本語翻訳を行い本誌において報告した。しかし、作成者らが指摘するように RECORD では、医薬品の安全評価などの医薬品市販後調査を含めた薬剤疫学の報告には十分対処することができない。そこで、筆者らは、Benchimol 博士、Langan 教授らに許可を得たのち、RECORD-PE の日本語への翻訳を行うこととした。なお、RECORD-PE の中には研究の具体例も紹介されているが、諸外国における特異的な例も含まれているため、この部分に関しては意図的に日本語訳を行っていない。興味のある方は、引用文献をご覧ください。

## Ⅳ. RECORD-PE 日本語版の作成過程

日本語への翻訳は、まず健康情報データベースを用いる研究を実施したことのある筆者ら 2 名 (奥山, 岩上) が分担して日本語訳を行い、その後有志による翻訳メンバー 3 名 (田中, 伊藤, 友滝) とともに、原文と日本語訳の読み合わせを行った。その後、日本語訳に携わっていない英語 - 日本語のバイリンガルが英語へと逆翻訳を行った。そして、日本語訳と逆翻訳を作成者である Benchimol 博士、Langan 教授らに提示し、翻訳の内容が適切であるか確認を受けた。彼らの同意が得られたので、ここで RECORD-PE の日本語訳 (具体例を除く、RECORD-PE チェックリストと解説) を報告するに至った。

RECORD-PE の日本語訳においては、可能な限り原文を直訳するように作業を行った。しかし、一部原文の直訳では文脈の意図が分かりづらいと考えられた部分については、適宜文言を補足するか、あるいは原文の意図が伝わるように若干の意識を行った。更に、専門用語や日本の医療制度において見慣れない用語 (例: リフィル (refill)) に関しては、可能な限りカナ表記を使用し、合わせて英単語を示した。なお、リフィルとは、継続服用している薬剤についてあらかじめ医師により書かれた処方箋を患者が薬局に持参し、薬剤の交付を受けることを諸外国では意味することが多い。このように通常の臨床研究や疫学研究、日本の医療制度において、なじみの少ない用語もあるかと思われるがご容赦いただきたい。

## Ⅴ. RECORD-PE における STROBE・RECORD への追加項目

日常的に集められる健康情報を用いる薬剤疫学研究の報告に特化した項目として、RECORD に追加された項目は全部で 15 項目あり、そのうちの 13 項目は方法に関するものであった。それほど、研究報告の読み手にとって、研究に用いられた方法を明確に示すことが重要であると言えるだろう。ここでは、追加された項目について簡単に日本の状況を交えて説明する。詳細については、翻訳あるいは原文をご覧ください。

### 1. 方法

・研究デザイン

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、複数のデザインを用いた場合にはその旨を報告する。

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。

薬剤疫学研究の研究者らは、例えば実薬対照新規使用者デザイン (active comparator new use design) と言った STROBE の報告基準では触れられていない研究デザインを用いることがある<sup>2)</sup>。実薬対照新規使用者デザインとは、(プラセボや無治療ではなく) 現状で有効と考えられる治療(薬)を比較対照 (active comparator) とし、(記録からわかる限りで、人生の中で) 初めて治療(薬)を開始した人々 (new user) に対象を絞って研究を行うデザインである<sup>2,13,14)</sup>。こうした研究デザインについて、研究報告の読み手が研究内容をイメージし理解できるように記述することが重要である。

また、患者選定のタイムラインを、図などを用いて読み手にわかりやすく伝えることが必要である。

・参加者

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。

ここでは、研究者らはどのように対象者を選定したのかを明確に記述するように推奨されている。例えば、日本の診療報酬請求データベースを用いて研究をする際に、同一患者に同じ薬剤が(時期を隔てて)複数回使用される場合がある。その際、研究者らは初回の処方のみ限定して参加者を選定したのか、あるいは処方ごとに何度も選定したのかなどを具体的に明記する必要がある。また、マッチングの手順についても詳述する必要がある。特に適確基準を満たすコントロールが見つからないケースをどのように取り扱ったのか記述することが重要である。

・変数

項目 7.1.a：薬剤曝露をどのような方法で定義したかを記述する。

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。

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。

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、十分な論拠を示す。

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。

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。

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。

研究者らは、データベースから関心のある薬剤をどのように定義したのか、そして個人の薬剤曝露についていかに定義をしたのかを記述する必要がある。用いたデータベースがどういった情報を持つのかを明記することが重要である。特に有害事象のリスクは現在だけでなく過去の治療によっても影響を受ける可能性がある。そのため、研究者らはこのような状況にいかに対処したのかを読み手に伝わるように記述することが重要である。RECORD-PE の解説に述べられているように、論文の著者らは薬剤の新規使用者と既使用者の両方を含めたのかを明記すること、そして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どう定義したのかを明記することが重要である。加えて、薬剤疫学研究では、2つ以上の薬剤群または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ろう。このとき、リスク期間をどう定義したのか、またリスク起因モデルとしてどのようなモデルを仮定したのかを明確に記述することが重要である。比較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に重要である。比較対照には、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、過去の対照群の使用、曝露が無い期間、または曝露がない個人が考えられる。例えば、研究者は複数の比較群を用いて、交絡をコントロールすることで関連性の推定値の変化を分析し、論文で報告することが重要である。

・データ源・測定方法

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。

研究者らは、用いたデータベースがどういったヘルスシステムのもと作られたもので、どのような集団をカバーしているのかを記述するべきである。こうした用いたデータベースの背景情報を理解することが、研究結果の解釈する上で重要である。

・統計・分析方法

項目 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。

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。

研究者らは、どういった研究デザインを用いたのか、またデータベースのコーディングやヘルスケアシステムを考慮し、どのような分析をしたのかを読み手に伝わるように記述することが重要である。特に日常的に集められる健康情報を用いる薬剤疫学研究では、従来の観察研究と異なる研究デザインや分析アプローチが使用される可能性がある。その際に、こうした研究デザインや分析アプローチについて不慣れな読み手であっても分かるように記述することが望ましい。

## 2. 考察

・限界

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。

研究者らは、データベースが薬物曝露を特定できたかどうか、そしてこれが研究の限界になり得るかどうかを報告するべきである。例えば、診療報酬請求データベースを用いて関心のある薬剤を分析するにあたって、関心のある薬剤が鎮痛剤のように処方箋無しでも入手できるものだった場合、研究者は本来薬剤を服用している患者を非曝露として誤分類してしまうかもしれない。こうした研究における限界について明確に記述する必要がある。

・解釈

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 (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。

例えば、日本の DPC の導入の影響評価に係る調査のデータなどの診療報酬請求データを用いて研究する場合、薬剤治療の適応や個人の選好、使用の禁忌の可能性といった情報はない。こうした要因は関心のある薬剤とアウトカムとの関連を交絡する可能性がある。よって、研究者らはできる限り用いた情報におけるそのような交絡の可能性と、交絡について研究全体を通してどのように取り扱ったのかを報告することが推奨されている。

## VI. まとめ

RECORD-PE は、日常的に集められている健康情報を用いる薬剤疫学研究の報告の質を向上させるために作成された。薬剤疫学の研究者は、研究の読み手が、研究結果の強みや限界を適切に評価し研究結果を解釈できるように、STROBE、RECORD、そして RECORD-PE の研究報告基準に沿って記述することが重要である。本稿では日本のこうした研究報告の質を高めたいと考える有志の研究者 5 名で RECORD-PE の翻訳を行った。翻訳者らは、RECORD-PE の日本語版をここで報告することにより、我が国でこうした情報を用いる薬剤疫学研究を行う研究者や学術誌査読者らに、この報告基準が広く周知されることを期待する。

## 謝辞

RECORD-PE の日本語訳を行うことにご許可いただきました Benchimol 博士、Langan 教授ら RECORD-PE 作成者の皆様にお礼を申し上げますとともに、本誌における RECORD-PE の日本語翻訳の掲載にご快諾いただきました医療の質・安全学会誌編集委員会委員長小泉俊三先生をはじめとする編集委員の先生方に深く感謝いたします。また、統計用語の翻訳にあたり、ご指導いただきました国立がん研究センター後藤温先生に感謝いたします。翻訳内容の整合性と校正に協力していただいた London School of Hygiene and Tropical Medicine の遠藤彰先生に感謝いたします。

## 文献表

- 1) Jarow JP, LaVange L, Woodcock J. Multidimensional Evidence Generation and FDA Regulatory Decision Making: Defining and Using "Real-World" Data. JAMA.

- 2017; 318(8):703-704.
- 2) Langan SM, Schmidt SA, Wing K, Ehrenstein V, Nicholls SG, Filion KB, et al. The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology (RECORD-PE). *BMJ*. 2018; 363:k3532.
  - 3) Booth CM, Tannock IF. Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence. *Br J Cancer* 2014; 110:551-5.
  - 4) 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(6):800-4.
  - 5) 上岡洋晴, 津谷喜一郎. 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: 202-9.
  - 6) Nicholls SG, Quach P, von Elm E, Harron K, Moher D, Petersen I, 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(5):e0125620.
  - 7) 奥山絢子, 横山加代子, 東尚弘. 日々の診療情報を用いた研究報告の質向上への提案 – RECORD: The Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (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) の日本語版について – 医療の質・安全学会誌 2017; 12(4): 413-417, 478-480.
  - 8) RECORD. <http://www.record-statement.org/endorsements.php> (2019年3月1日確認)
  - 9) 厚生労働省. 医療情報データベース「MID-NET」について. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000197516.pdf>. (2019年3月1日確認)
  - 10) 奥山絢子, 渡邊ともね, 東尚弘. 諸外国における医療の質の向上に向けた疾患登録の取り組み: デンマークとスウェーデンへの訪問調査. *癌の臨床* 2018; 64(3): 209-12.
  - 11) Sørensen HT PL, Jørgensen J, Ehrenstein V. Danish clinical quality databases – an important and untapped resource for clinical research. *Clinical Epidemiology*. 2016;8:425-427.
  - 12) Ekman GJ, Lindahl B, Nordin A, ed. National Quality Registries in Swedish Health Care. Karolinska Institutet University Press 2016.
  - 13) Clinicaltrials.gov. Glossary of Common Site Terms: U.S. National Library of Medicine; 2018. (2019年3月5日確認)
  - 14) Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: New-Use Designs. *Am J Epi* 2003; 158(9):915-20.