

医療情報のデータベース等を用いた
医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関する
ガイドライン

初版

平成 26 年 3 月 31 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

目次

1. 序文	6
(1) 本ガイドラインの目的と対象	6
(2) 本ガイドラインの適用対象	6
(3) 背景	6
(4) 本ガイドラインの改訂	8
2. 研究実施計画書の作成	10
3. データソース	14
(1) 薬剤疫学研究に使用される主なデータソースの特徴と選択時の留意事項	15
① 請求書データ	15
② HIS/EMR データ	16
③ レジストリ	16
④ 海外のデータベース	17
(2) 標準コード体系	18
① 傷病名コードの特徴	18
② 医薬品コードの特徴	18
③ 臨床検査項目コードの特徴	19
④ コードに関する留意事項	19
(3) バリデーション	19
4. 研究デザインと研究の実施	20
(1) 研究デザイン	20
① 横断研究（断面研究）	21
② アクティブサーベイランス	21
③ ケースシリーズ（症例集積）	21
④ セルフコントロールドケースシリーズ、ケースクロスオーバー	22
⑤ コホート研究	22
⑥ ケース・コントロール（症例対照）研究、ネステッドケース・コントロール（コホート内症例対照）研究	23
(2) 研究デザインに関する留意事項	24
① 対象集団の定義	24
② 曝露の定義	24
③ アウトカムの定義	25
④ バイアス	25
⑤ 交絡因子の調整	26

⑥ 効果修飾因子.....	28
(3) データマネジメント.....	28
(4) 解析の実施.....	28
(5) 品質の確保.....	28
(6) 個人情報保護と倫理.....	29
5. 研究結果報告書の作成.....	29
6. 研究結果の公表.....	32
7. 参考文献.....	33

用語の定義

各用語について、本ガイドラインでは以下のとおり定義する。

以下の用語以外に本ガイドラインにおいて用いられている専門用語については、適宜専門書を参考とすること。

用語	定義
HIS/EMR データ	Hospital Information System / Electronic Medical Record データのこと。HIS は病院情報システムと呼ばれ、医療機関が診療業務において使用するオーダー等の情報を管理するシステムであり、傷病名や各種検査、医薬品等のオーダー及び検査結果情報等が含まれる。EMR は電子カルテを指し、個々の患者に対する診療の内容や経過、診断等が記録されている。両者を併せて医療機関における診療に関するデータを指す。
MIHARI プロジェクト	独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第一部において、市販後安全対策強化を目的に、薬剤疫学の手法を医療情報のデータに適用し、市販後医薬品の安全性評価に利用する検討を行うため、平成 21 年度より開始された事業。
アウトカム	原因に対する曝露または予防的、治療的介入から生じるすべての起こり得る結果。健康問題を取り扱った場合、結果として生じてくる変化、健康状態において認識されるすべての変化 ⁽¹⁾ 。
医療情報のデータ	請求書データ、HIS/EMR データ、レジストリ等の医療情報を含むデータを指し、副作用自発報告のデータは含まれない。
ケース（症例）	研究対象集団における特定の疾病や健康状態のこと。またはそれらを有する人。薬剤疫学研究では、一人の患者であっても病気、怪我の種類毎にそれぞれ別のケース（症例）として数えられる場合もある。
シグナル	シグナルとは、世界保健機関の定義では「これまで知られていないか根拠が不十分な有害事象と医薬品との因果関係の可能性について報告された情報」のことである ⁽²⁾ 。その意味をより明確にするために「安全性シグナル」と呼ばれることもある。
シグナル検証	シグナル検証についてはこれまでに国際的に合意された定義はないが、本ガイドラインでは、特定の有害事象と医薬品の関連性を定量的にかつ精度高く推定することをシグナル検証という。薬剤疫学研究における仮説検証とほぼ同義である。

用語	定義
新規使用者	ある医薬品を新規に使用開始する人のこと。英語では new user や incident user などと呼ばれる。
データの一次利用	当該研究実施を目的として収集されたデータを当該研究に利用すること。
データの二次利用	当該研究実施以外の目的で収集されたデータを当該研究に二次的に利用すること。
ナショナルレセプトデータベース	厚生労働省が、高齢者の医療の確保に関する法律に基づき、レセプト情報・特定健康診査、特定保健指導の実施状況に関するデータを収集し構築したデータベース。厚生労働省が設置した有識者会議による検討及び試行期間を経て、平成 25 年度より国以外の主体も公益に資する研究に使用できるよう整備が進められている。
バリデーションスタディ	データの二次利用において、当該データに含まれる情報の妥当性を信頼性の高い別の情報源と突合して調査すること。特に傷病名コードについて、もしくは、当該データから特定の症例を抽出するアルゴリズムについて調査することが多い。
薬剤疫学研究	薬剤疫学とは「人の集団における薬剤の使用とその効果や影響を研究する学問」とされ、コホート研究やケース・コントロール研究のほか、記述的研究やアクティブサーベイランス等を含む。また、PMDA が安全対策の目的で実施する調査、製薬企業が実施する安全性に関する調査及び研究者が行う研究を含む。 薬剤疫学研究では、データを一次利用する研究と二次利用する研究がある。
臨床イベント	临床上発生する事象（疾患や兆候・症状）のこと。
レセ電	レセプト電算処理システムの略名。レセプト電算処理システムとは、保険医療機関又は保険薬局が、電子レセプトをオンライン又は電子媒体により審査支払機関に提出し、審査支払機関において、受付、審査及び請求支払業務を行い、保険者が受け取る仕組みのこと ⁽³⁾ 。

略語

各略語について、本ガイドラインでは以下のとおり読み替える。

略語	和名・正式名称
ATC	解剖治療化学分類法 (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)
CCI	チャールソン併存疾患インデックス (Charlson Comorbidity Index)
DPC	診断群分類 (Diagnosis Procedure Combination)
DRS	疾患リスクスコア (Disease Risk Score)
ENCePP	薬剤疫学及び薬剤安全性監視センターに関する欧州ネットワーク (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance)
FDA	米国食品医薬品局 (U. S. Food and Drug Administration)
ICD	疾病及び関連保健問題の国際統計分類 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for human use)
ISPE	国際薬剤疫学会 (International Society for Pharmacoepidemiology)
MedDRA	ICH 医薬品用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology)
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)
PS	プロペンシティスコア (Propensity Score)
WHO	世界保健機関 (World Health Organization)

1. 序文

(1) 本ガイドラインの目的と対象

本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）及び製薬企業等が医療情報のデータベースを二次利用して医薬品の安全性評価を行う際に、適切な薬剤疫学研究が実施されるよう留意事項をまとめたものである。また、本ガイドラインは医療情報のデータベースを用いる研究が主な対象となるが、一部の留意事項はデータの二次利用ではなく、データの一次利用による薬剤疫学研究にも共通するため、それらの研究においても部分的に本ガイドラインが参考となるであろう。

(2) 本ガイドラインの適用対象

本ガイドラインの適用対象は、主に PMDA と製薬企業である。本ガイドラインは、主に学術的な観点から薬剤疫学研究の実施における留意事項をとりまとめているため、学術機関に属する研究者が薬剤疫学研究を実施する際にも参考になり得る。

(3) 背景

医薬品の安全性評価方法の現状

これまで我が国の医薬品の安全対策は、医療機関及び製薬企業からの副作用自発報告及び製薬企業による製造販売後調査を主たる情報源として行われてきた。副作用自発報告は、稀な副作用や重篤な副作用の検出等には特に有用であり、医薬品の安全性を評価する上で重要な情報源であるが、実際に臨床現場において副作用と認識された事象の一部しか報告されないこと、またその割合が様々な要因で変動するといった報告バイアスが存在することが知られている。また、発生頻度が求められず、対照群を置いたリスクの定量的かつ適切な評価等も行えないため、安全対策上の判断が困難な場合も存在する。例えば、これまでに知られていない新規の副作用が 1 件のみ報告された場合、実際の発生頻度が分からなければ公衆衛生上の影響度を推定することは難しい。また、ある疾患分野において背景発現率が高いことが知られている臨床イベントが医薬品の使用後に発生した場合や医薬品の影響が小さい場合、その臨床イベントが原疾患によるものか医薬品の副作用によるものかを副作用自発報告から評価することは困難である。更に、併用薬が多数存在する場合には、被疑薬として報告された特定の医薬品と副作用との因果関係を適切に評価することも困難である。製造販売後調査では、通常、対象群を設定せず、調査対象とする医薬品に曝露された症例についてのみ情報を収集するため、副作用等の発現頻度は推定されるものの相対的なリスクを定量的に評価することができない。

近年、高齢患者の増加に伴い併存疾患を多く持つ患者が増加していることや、新規医薬品の開発による医療用医薬品の多様化等により、医薬品の使用環境は変化してきている。市販後の医薬品の安全性評価もそのような変化に対応するために、副作用自発報告や製造販売後調査のみではなく、より多様な情報源と新たな安全性の評価方法が求められるようにな

ってきた。

安全性評価への薬剤疫学的手法の導入

副作用自発報告のみでは評価が困難な上記のような事例では、個々の副作用自発報告症例の評価よりも集団を対象とした薬剤疫学的手法が有用となることがある。薬剤疫学とは人の集団における薬物の使用とその効果や影響を研究する学問であり、医薬品の使用実態等に関する記述的研究の他、ある医薬品とある有害事象との関連性を統計解析によって定量的に評価する分析的研究が含まれ、医薬品の安全性評価に密接に関わっている。従来の薬剤疫学研究では、研究対象とする集団に関する情報の収集は、研究毎に症例報告用の様式を作成し、関係者に記入を依頼し、得られた情報を手入力により電子化するという手作業が中心であり、これには人的資金的なコストを要した。さらに、研究期間が長期に渡るとコストは増加するため、実施可能な薬剤疫学研究の範囲や規模は大きく制約されていた。しかしながら、ここ数年、国内において医療情報のデータベースが少しずつ利用可能となっており、研究のために収集されたデータを一次利用するという従来の方法の他に、医療情報のデータを二次利用する薬剤疫学研究の実施が可能となりつつある。

以上のような背景から、行政において医療情報のデータベースを利用した薬剤疫学的手法を市販後医薬品の安全性評価に利用する動きが生じている。厚生労働省により設置された「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」がとりまとめた提言「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）」（平成 22 年 4 月 28 日）において、「電子レセプト等のデータベースを活用し、副作用等の発生に関しての医薬品使用者母数の把握や投薬情報と疾病（副作用等）発生情報の双方を含む頻度情報や安全対策措置の効果の評価のための情報基盤の整備を進めるべきである」と述べられており、医療情報のデータベース化と医薬品の副作用等に関する情報収集・評価の手法や体制の構築は、市販後安全対策の重要な課題の一つと認識されている。更に、同省により設置された「医薬品の安全対策等における医療関係データベースの活用方策に関する懇談会」がとりまとめた提言「電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言（日本のセンチネル・プロジェクト）」（平成 22 年 8 月 25 日）においては、医薬品等の安全対策に資するための医療情報データベース構築の必要性、データベースの規模やナショナルレセプトデータベースとの連携への期待等が示された。

海外においては、数百万人、数千万人規模の医療情報のデータベースを用いた薬剤疫学研究が既に盛んに実施され、多くの研究成果が公表されている。米国 Food and Drug Administration（以下「FDA」という。）では Sentinel Initiative として FDA の医薬品等の安全対策を目的に、大規模な医療情報のデータベースに薬剤疫学的手法を適用した評価体制の構築等が進められている。また、欧州においては European Medicines Agency が薬剤疫学と市販後安全性監視を強化するため、European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance（以下、「ENCePP」という。）と呼ばれる、薬

剤疫学研究を実施するための基盤整備が進められている。

我が国においてもナショナルレセプトデータベースの利用に関し、平成 22 年度より「レセプト情報等の提供に関する有識者会議」が開催され、平成 23 年度から平成 24 年度までの「試行期間」には申出のあった研究者に対してレセプトデータの提供が行われ、平成 25 年度からは本運用が開始された。更に、PMDA においては前述の提言等を踏まえ、MIHARI プロジェクトとして平成 21 年度より薬剤疫学の手法を医療情報のデータベースに適用し、市販後医薬品の安全性評価に利用するための検討が行われている。また、平成 23 年度より厚生労働省と PMDA が協力して医療情報データベース基盤整備事業として、全国の 10 の拠点医療機関に、標準化された医療情報のデータベースと連携のためのネットワークの構築を進めている。平成 24 年 4 月には、厚生労働省医薬食品局安全対策課長及び審査管理課長の二課長通知により医薬品リスク管理計画の導入が公表された。医薬品リスク管理計画では、製薬企業は新薬等の医薬品の安全対策のため、懸念されるリスクに適した安全性の監視計画を策定することが求められており、その安全性監視の手段の一つとして医療情報のデータベースを用いた薬剤疫学的手法が位置づけられている。

上述のような流れから、今後、医療情報のデータベースを用いた薬剤疫学研究が実施される機会は増加すると見込まれる。研究実施に際しては、データベースの選択、データの特性の把握、バリデーション等、留意すべき事項が多々あるため、PMDA 内に「薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン作成検討会」を設置し、有識者の意見を基に本ガイドラインに留意事項をまとめた。

本ガイドラインが、適切な薬剤疫学研究の実施の推進及び活性化に寄与することを期待する。

(4) 本ガイドラインの改訂

本ガイドラインに示す留意事項は、作成時点における医療情報のデータベースの状況や薬剤疫学の一般的な知見・手法等を反映したものであり、これらは時間経過と共に変わり得るものである。従って、本ガイドラインは今後新たな情報等を踏まえて改訂されることがある。

薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン作成検討会委員（五十音順）

- 赤沢 学 明治薬科大学 公衆衛生・疫学教授
- 岡田 美保子 川崎医療福祉大学 医療福祉マネジメント学部 医療情報学科教授
- 久保田 潔 東京大学大学院 医学系研究科 薬剤疫学講座教授
- 小出 大介 東京大学大学院 医学系研究科 臨床疫学システム学講座特任准教授
- 杉森 裕樹 大東文化大学大学院 予防医学教授
- 中山 健夫 京都大学大学院 医学研究科 健康情報学分野教授
- 林 邦彦 群馬大学大学院 保健学研究科教授
- 山口 拓洋 東北大学大学院 医学系研究科 医学統計学分野教授
- （○：座長）

2. 研究実施計画書の作成

薬剤疫学研究の実施に先立ち、研究実施計画書を作成し、それに従って研究を実施する必要がある。以下に、研究実施計画書に記載すべき項目と記載方法を示す。項目の記載順等、研究実施計画書の体裁を示すものではないが、これらの項目が全て含まれるよう作成すること。なお、研究実施者が研究を計画及び実施する際に留意すべき事項については、3、4及び5を参照すること。

- ・研究実施計画書標題

標題は、研究の内容が端的に理解できるよう、注目する曝露やアウトカム、研究デザインを含めて記載することが望ましい。

- ・研究実施計画書更新履歴（確定日、更新日、変更理由、変更内容）

研究実施計画書を確定した日付を記載すると共に、確定した後に変更が必要となった場合には変更過程を記録するため、更新日、変更の理由と内容を記録する。

- ・用語の定義

研究実施計画書内で使用する重要な用語は定義を明確にし、用語は一貫性を持って使用する。

- ・目的

国際薬剤疫学会（International Society for Pharmacoepidemiology）による Good Pharmacoepidemiology Practices ガイドライン⁽⁴⁾を参考に、次の3点を記載する。

- 1) 研究目的：研究から得ようとする知見を述べる。リサーチクエスションとしてどのような知見を得たいのかを疑問文として示してもよい。
- 2) 具体的な目標：研究において注目する曝露とアウトカム、及び評価されるべき仮説を記載する。
- 3) 論理的根拠：具体的な目標の達成がどのように研究目的の実現につながるのかを論理的に説明する。

- ・背景・先行研究

研究を実施する背景となった事項を述べ、なぜこの研究を行うのかを明確にする。また、参考とした先行研究があれば、その研究結果や方法に関して問題と考えられる点等、特記すべき事項を記載する。注目する医薬品の市販後の使用状況、同種同効薬の有無等についても記載する。

- ・研究実施体制

研究を行う組織や個人は、その研究に対して全責任を負わなければならない。研究を委託する組織や個人との関係、役割、及び責任を研究実施計画書に明記する。研究の一部または全部を委託する場合は、委託先を含めて研究の実施に参与する全ての人員とその役割を記載する。

- ・研究期間

研究実施計画書作成開始から報告書作成終了までのおおよそのスケジュールについて、各マイルストーン（例えば、研究実施計画書完成、作業開始、作業終了、報告書完成等）を含めて記載する。

- ・データソースの選択、データの入手方法

研究に使用する全てのデータソースを記載し、研究目的や仮説に照らして、そのデータソースの使用がどのような点で適切であることを説明する。

データの二次利用においては、そのデータが本来どのような目的で収集され、データの特徴が研究においてどのような限界につながり得るかについても簡潔に述べる。また、これまでの疫学研究への利用実績を知り得る範囲で記載する。更にデータの入手方法も記載する。

既存のデータベースに加えて、研究のためにデータを収集する場合は、その収集方法を記載する。データ収集のために症例報告票を作成する場合にはその様式を研究実施計画書に添付する。

- ・研究デザイン

研究目的や仮説に照らして、選択した研究デザインの使用が適切である理由と選択したデザインがどのような限界につながり得るかを記載する。研究デザインの例として、コホート研究、ケース・コントロール研究、ネステッドケース・コントロール研究、ケースクロスオーバー研究、セルフコントロールドケースシリーズ研究等がある。ケースクロスオーバー研究やセルフコントロールドケースシリーズ研究のデザインを用いる場合には、そのデザインを用いることがどのような限界につながり得るかを特に注意深く検討して記載する。また、薬剤疫学研究では、対照群を置いたデザインを用いることが多いが、適切な同時比較対照群が無い等の理由で同時比較対照群を設定しない場合や、同時比較対照群に替えてヒストリカルコントロールを用いる場合には、その旨と理由についても記載する。

また、研究デザインに関し、「前向き」、「後向き」という用語が使用されることがあるが、特に統一された定義はなく誤解を与える可能性があるため、使用は可能な限り避け、使用する必要がある場合には必ず用語の定義を行った上で使用すること。

- ・サンプルサイズ、検出力

研究実施に必要なサンプルサイズ、または使用するデータソースによって得られる検出力について可能な限り記載する。また、検出力の算出方法も併せて記載する。

- ・対象集団の定義

対象とする集団の定義を明確に記載する。対象集団は、通常、対象者の属性、場所、時間によって、適格基準と除外基準として定義する。観察開始と打ち切りの条件等も明示し、これらの定義や条件が適切である理由を述べる。また、コホート研究においては観察開始前のアウトカムや共変量を測定する期間、観察開始後のアウトカム発生を測定する期間、ケース・コントロール研究やネステッドケース・コントロール研究においては曝露や共変量を測定する期間等を記載し、研究に使用するデータがこれらの期間に照らして適切であることを説明する。必要に応じて図を示して説明するとよい。

- ・曝露の定義

研究において注目する曝露の定義を明確に記載する。データベースから医薬品のデータを抽出する場合には、医薬品コードのリストを研究実施計画書に添付する。複数の曝露に注目する場合には、全ての曝露の定義を記載する。曝露期間の定義には、処方日または調剤日、処方期間、次回処方（調剤）が前回の処方期間から推測される日より遅れた時にこれを中断と扱うか継続と扱うかの基準、処方期間が重複した時の扱い、曝露期間の終了日等が含まれる。対象者を医薬品の新規使用開始者（以下「新規使用者」という。）に限定する場合は、新規使用の定義も記載する。各定義についてその定義が適切である理由を述べる。必要に応じて図を示して説明するとよい。

- ・アウトカムの定義

研究において注目するアウトカムの定義を明確に記載する。データベースからアウトカムのデータを抽出する場合には、アウトカムの指標となる病名コードやその他のコードをリストとして研究実施計画書に添付する。病名と治療薬または病名と診療行為等を組み合わせてアウトカムを定義する場合はその組み合わせ方、複数のアウトカムを定義する場合には全てのアウトカムの定義をそれぞれ記載する。初回発生のアウトカムに限定して測定するか複数回の発生を測定するかについても記載する。また、どの日付をアウトカム発生日とするかについても記載する。各定義についてその定義が適切である理由を記載すること。

- ・共変量の定義

曝露とアウトカム以外に測定する患者の基本情報や、交絡因子または効果修飾因子

として働く可能性のある因子を示し、各共変量の測定方法（曝露やアウトカムと同様にコードで定義する場合にはコードリスト）を記載する。また、使用するデータソースにおいて測定が困難であるが重要と考えられる共変量が存在する場合、研究デザインや解析における対処方法（例えば、感度解析の実施等）を記載する。

- ・バリデーション

対象集団、曝露、アウトカム、または共変量等の各種定義に対するバリデーションスタディについて予定も含めて実施の有無と、実施する場合はそのスタディの計画等を添付する。実施しない場合は、その理由を記載する。また、既存のバリデーションスタディの結果を利用して定義する場合には、そのバリデーションスタディの結果を利用することが適切な理由を記載し、参考とした資料を研究実施計画書に添付する。

- ・データマネジメント、統計解析

データクリーニング、データチェック、データセットの作成から最終的な解析に至るまでの各段階で実施するデータの取扱いの内容と方法を記載すること。また、研究目的に対応する結果を求める解析を主要解析として記載する。主要解析を補足するために実施する解析は副次解析として記載する。主要解析の前に予備的な解析を行う場合はその内容も記載する。予め計画した解析内容は全て計画書として文書に示すことにより、研究の途中で追加する解析とは明確に区別することが重要である。計画書は、研究実施計画書とは分けて統計解析計画書として作成する場合もある。解析に使用するモデル、効果指標、共変量の扱い方等詳細を記述すること。解析に使用する統計ソフトウェアはバージョンも含めて記載する。

コホート研究における注目する曝露群と対照群とのマッチングや、ケース・コントロール研究におけるケースとコントロールのマッチング等を行う場合は、マッチング因子とマッチング方法、及びそれらを使用する理由を記載する。マッチング方法は具体的かつ詳細に手順を記載すること。また、横断研究（断面研究）等においてサンプリングを行う場合はサンプリング方法を記載する。

解析結果の頑健性を確認するために感度解析を実施する場合は、その内容を記載する。特にデータベースを用いた薬剤疫学研究では、曝露、アウトカムまたは共変量の定義等、研究デザインにより解析結果が大きく変わる場合があるため、感度解析は非常に重要である。予め計画した感度解析は全て記載し、研究の途中で追加する感度解析とは区別できるようにしておくこと。

- ・研究の限界

研究目的、仮説に対応する結果を得るために適切に研究を実施するべきであるが、使用するデータソースに含まれる情報量が限られている、または、情報の妥当性が十分に

確認できない等の事情により適切な対処が困難で研究結果の妥当性が十分確保できないことが予測される場合には、これを予想される研究の限界として記載する。特に研究の限界が結論の内的妥当性及び一般化可能性（外的妥当性）にどの程度影響するかについて想定可能な範囲で記載すること。

- ・ 結果の公表の有無、公表方法

医薬品の安全性評価に影響する重要な結果は公表されるべきである。結果の公表を予定する場合はその方法と公表先を記載する。

- ・ 個人情報保護と倫理

個人情報の使用の有無を記載する。個人情報を取り扱う場合にはセキュリティ面の対応方法について概要を示すこと。個人情報に関する項目が取り除かれたデータソースを使う場合にはその旨、研究の過程でデータソースから個人情報に関する項目を取り除く処理がなされる場合はその主な処理内容を記載する。その他、倫理的に留意すべき事項や対処すべき事項があれば記載する。また、疫学研究の倫理指針⁽⁵⁾の対象となるか否か、及び倫理審査委員会に付議する場合には、委員会名及び委員会が設置されている組織を記載する。

- ・ 利益相反、透明性の確保

研究に関与する全ての人員について、研究の妥当性に影響を与える可能性のある全ての要因に関する利益相反状況を記載する。利益相反が存在する場合には、どのように研究の透明性を確保するのか、その手段を明記すること。

- ・ 参考文献

研究実施計画書の作成に際して参考とした文献を示す。

3. データソース

データを二次利用する薬剤疫学研究の実施に当たっては、研究目的や仮説に対して適切なデータソースを選択し、かつ、データが生成された背景をよく理解し、その背景がデータ特性にどのように影響しているのかを把握した上で利用することが重要である。以下に主なデータソースと選択、標準コード体系、及びバリデーションに関する特徴や留意事項を述べる。これらの留意事項等を検討した結果、データの一次利用の方がより適切と判断される場合には、その方法を選択すべきである。

(1) 薬剤疫学研究に使用される主なデータソースの特徴と選択時の留意事項

薬剤疫学研究に使用されるデータには、レセプトデータ等医療費償還のために発行される請求書データや Hospital Information System / Electronic Medical Record データ（以下「HIS/EMR データ」という。）、レジストリ等があり、各研究目的や仮説に適したデータソースを用いるべきである。また、どのようなデータソースを使用する場合であっても、そのデータが生成された背景に関する情報（例えば、データが生成された医療機関の所在地域、規模、診療科、データが得られた期間、データに含まれる集団の年齢や性別の分布等の人口統計学的情報等）を入手し、データの特性を確認するべきである。

以下に、各データソースが持つ特徴及びデータソースの選択に関する留意事項を示す。

① 請求書データ

(ア) 特徴

請求書データであるレセプトデータは、医療機関や薬局が診療報酬または調剤報酬請求のために作成するものであり、主に医科、歯科、調剤及び Diagnosis Procedure Combination（以下「DPC」という。）の4種類が存在する。国内には研究に利用可能な請求書データがいくつか存在し、解析等へ利用可能なデータセットとして提供する、またはそのデータを用いて解析業務を請け負う等のサービスがある。また、請求書データと特定健康診査・特定保健指導に関する情報を連結して解析を行うサービスも存在する。これらの請求書データは複数の医療機関や薬局から収集されるデータの他、健康保険組合から提供されるデータもあり、後者では組合員が受診した全ての医療保険診療の請求情報が網羅される。いずれもデータの規模は小さいのに対し、厚生労働省が構築しているナショナルレセプトデータベースは、ごく一部を除く国民の大半の医療保険診療の請求情報が集約されており大規模なデータベースである。発生が稀な副作用や疾患を注目するアウトカムとする研究を行う場合には、このような大規模データベースが必要となるが、現時点ではナショナルレセプトデータベースの利用は学術研究者等に限定されており、また利用するためには申出や審査等に時間を要する他、データを扱うためのセキュリティ体制を構築する必要がある等多くの制約がある。

請求書データが一箇所に集約されると、データが存在する期間内は全ての医療機関の診療情報が得られるため、曝露からアウトカム発生までの網羅的な追跡が可能である。このように追跡期間が確保される点は薬剤疫学研究に適している。海外、特に米国においては民間の各保険会社が数千万人単位の大規模な請求書データを保有し、それらを使った薬剤疫学研究が数多く実施されている。

(イ) 留意事項

請求書データには、健康保険の対象外である医療行為（自費診療、労働者災害補償保険対象診療、自動車損害賠償責任保険等）は含まれないため、妊婦の健康診断や出産、

多くのワクチン接種、交通事故による怪我といった情報は得られず、これらの情報が必要な研究においては、請求書データの利用は適していない可能性が高い。

② HIS/EMR データ

(ア) 特徴

HIS/EMR データは医療機関が保有するデータであり、レセプトデータよりも診療情報に関するデータ項目数が多く情報は豊富であるが、医療機関毎にデータ項目やデータ形式が異なることがあるため、複数施設のデータを統合して研究に使用する場合には、データ形式の標準化が大きな課題となることが多い。

HIS/EMR データは、医療機関単位のデータであるため、当該データの利用が適切な疫学研究の種類や範囲には制限があるが、将来的に地域医療連携の発展に伴い診療情報が医療機関間で共有されるようになれば、レセプトデータと同様に外来診療の期間を含めて対象者の追跡の正確性が向上し、薬剤疫学研究における利用価値が上昇することが期待される。なお、ナショナルレセプトデータベースとは別に、厚生労働省と PMDA により、複数の医療機関の HIS/EMR データを標準化し統合して利用することの可能なネットワークの構築が進められている。

(イ) 留意事項

複数の医療機関の HIS/EMR データを二次利用する場合、データ項目やそこに入力されるデータ形式の違い、傷病名、医薬品名及び臨床検査項目に使われるコードの違い等を明らかにし、違いがあれば対処方法を検討するべきである。また、医療機関単位のデータであるため、外来患者が並行して受診している医療機関があっても、注目する曝露、交絡因子、またはアウトカム発生等の診療情報は通常得られない。そこで、妥当な研究結果を得るために、急性イベントの場合には追跡期間を入院期間に限定するといった対処方法の検討が必要となることもある。外来患者を対象に含める場合は、少なくとも受診期間、受診回数等の情報から継続して受診している患者を特定し、研究対象集団を限定する、またはその割合を推定して研究結果に与える影響を十分検討するといった対処を行うべきである。

③ レジストリ

(ア) 特徴

レジストリはある特定の情報の収集を目的に作成されるものであり、収集する情報の種類で分けると、アウトカム（疾患）レジストリ（がん登録等）、曝露レジストリ（製造販売後調査等）、及び診療行為レジストリ（特定の手術に関連する情報の集積等）等が挙げられる。レジストリでは個々の目的に沿って特定のデータ項目が収集されるため、ある研究のために作成したレジストリの一次利用においては、研究に必要なデータ

項目のうち収集可能な情報は概ね確保されるはずである。

(イ) 留意事項

既存のレジストリを二次利用する場合には、レジストリの作成目的と二次利用の研究目的が異なれば必要なデータ項目の欠如等により情報が不足する可能性があり、追加の情報収集や他のデータとのリンケージ（後述）の検討が必要となることがある。

④ 海外のデータベース

研究目的や仮説によっては海外のデータベースを利用するという選択肢も存在する。海外のデータベースを使用する場合は、研究結果が我が国においても当てはまるか（一般化可能性）を慎重に検討する必要がある。国内と海外の医療保険制度、医療行為（診断基準、医薬品の選択等）の違いや人種差、用いられるデータの収集方法やコーディング等を比較し、海外のデータベースを選択する明確な理由がある場合は、研究結果に影響し得る要因の検討結果と選択理由を研究実施計画書や報告書に示すべきである。

上述の各データソースの基本的特徴の違い以外にもデータソース選択時には、研究内容に関連するデータの1) 追跡期間、2) 時期、3) 対象者、及び4) データ項目等の検討が必要である。1) 追跡期間は、その期間内に研究において注目する共変量やアウトカム発生の測定が可能であることが明示される必要があり、目的に応じてこれらの条件を十分に満たすデータを選択するべきである。例えば、注目するアウトカムが遅発性で曝露からアウトカム発生までの期間が長い場合は長期の追跡期間が必要である。2) 時期については、ある特定の時期（例えば、感染症の流行や診療ガイドラインの改訂等）を対象とした研究を行う場合は当然その期間を含むデータが必要である。3) 対象者は、使用するデータが目的とする集団を含むことを確認するべきである。例えば、小児を対象とする場合は健康保険組合が有する請求書データが利用可能である。これに対し、高齢者を対象とする場合、多くの労働者は定年退職に伴い健康保険組合を脱退するため、高齢者のデータは健康保険組合の請求書データにはごく僅かしか含まれておらず、研究への利用は適当とは言えない。従って、HIS/EMR データまたはレジストリ等、健康保険組合の請求書データ以外の利用を検討すべきである。4) データ項目として何を保有しているのか情報を入手し、対象集団、曝露、アウトカム等の定義に使用する情報がデータ項目として存在しているかを確認する。例えば、調剤レセプトデータには傷病名が含まれておらず、また、DPC レセプトデータの傷病名には日付情報が含まれていないため、これらの項目を必要とする場合には、他のデータソースの使用について検討が必要となるかもしれない。

我が国において、薬剤疫学研究に利用可能な医療情報のデータベースは徐々に増えてきてはいるものの、選択肢はさほど多くはないのが現状である。従って、研究目的や仮説に適した理想的なデータベースが常に存在する訳ではない。限られた選択肢の中で最も適切な

データベースを選択し、そのデータベースの利用における研究の限界を研究実施計画書と報告書に明記すべきである。なお、3の冒頭に示したように、データベースの選択に関して検討を行った結果、データの一次利用の方がデータの二次利用よりも適切と判断されることもある。

単独のデータベースでは情報量が不足している場合、リンケージと呼ばれる複数のデータベースを連結して使用方法がある。例えば、請求書データの処方情報から曝露を特定し、アウトカムをHIS/EMRデータの臨床検査値、またはレジストリに登録された病名から特定することにより、単独のデータソースを使用する場合よりも質の高い研究が実施可能となることが期待される。ただし、リンケージされたデータはリンケージする前の個別のデータベースに比べて情報量が増えることにより個人特定の可能性が高まることがあるため、リンケージの実施に際しては十分な配慮が必要である。リンケージを行う場合は、対象データとリンケージの方法及びその妥当性を研究実施計画書及び報告書に明記すること。

(2) 標準コード体系

データベースを用いた研究において曝露やアウトカムを特定するには、通常これらの情報がコード化されたデータを用いる。使用されているコード体系が、研究において特定しようとする曝露やアウトカムを定義する上で適切であるかをデータソース選択の際に確認すべきである。傷病名、医薬品、臨床検査について我が国で用いられている標準的なコード体系の特徴と留意事項は次のとおりである。

① 傷病名コードの特徴

疾病及び関連保健問題の国際統計分類第10版（以下「ICD-10」という。）コードとそれに対応付けが可能なより詳細な傷病名である標準病名（コードとして一般的に交換用コードが用いられる）が存在し、HIS/EMRデータではこれらのコードを有することが多い。また、レセプトデータはレセプト電算処理システム（以下「レセ電」という。）傷病名マスタが用いられ、これは標準病名と対応付けされている。これらのコードとは別に、主に副作用、有害事象を表すMedical Dictionary for Regulatory Activities Terminology（通常、「MedDRA」と呼ばれる。）コードがあり、製薬企業等が行政に副作用、有害事象の症例を報告する場合等に用いられている。

② 医薬品コードの特徴

HIS/EMRデータでは薬価基準収載医薬品コードまたは個別医薬品コード（通常、「YJコード」と呼ばれる。）が付与されていることが多く、医療機関によってはHOTコードも付与されている。レセプトデータはレセ電医薬品マスタが用いられ、このレセ電医薬品コード、薬価基準収載医薬品コード、及び個別医薬品コードはHOTコードにより対応づけられているため、いずれかのコードが付与されていれば、他のコード体系への変換

が可能である。また、世界保健機関（World Health Organization）が管理する解剖治療化学分類法（Anatomical Therapeutic Chemical Classification System、以下「ATC」という。）コードについては個別医薬品コードとの対応付けが進められている。ATCコード、個別医薬品コードとも医薬品の薬効別分類を定義するのに有用なコードである。

③ 臨床検査項目コードの特徴

日本臨床検査医学会が管理する JLAC10 があるが、あまり普及は進んでおらず、HIS/EMR データに JLAC10 を使用している医療機関は現時点では少数に留まっている。また、レセプトデータでは診療行為及び特定器材にもレセ電マスタが整備されており、これらのコードも利用可能である。

④ コードに関する留意事項

上記に示したようなコードはバージョンの更新により、コード自体やそれに対応する名称が変更されることがあり、また、研究に使用するデータ内でバージョンが統一されているとは限らず複数のバージョンが含まれることがある。そのため、コードマスタ毎に含まれている全てのバージョンを確認する必要がある。曝露やアウトカム等の定義として用意するコードリストは、研究に使用するデータに含まれる全てのバージョンのマスタを用いて作成すること。

（3）バリデーション

バリデーションとは、ある方法が正しいことを確認する過程を指す⁽¹⁾。医療情報のデータを二次利用する場合に、研究に用いる曝露やアウトカム等の定義の正確性を評価するために、バリデーションスタディを実施することを推奨する。特に請求書データの傷病名コードのみでアウトカムを定義する場合には、バリデーションスタディが必要となることがある。

バリデーションスタディは、データベースに適用される曝露やアウトカムなどの予め設定した定義について、至適標準（gold standard）とする情報源（信頼性が確立されているレジストリのデータや診療録等を適切な手順で評価した結果）と照らし合わせて、その定義がどの程度正確であるのかを評価するものである。至適標準に診療録を用いる場合の手順として、例えば、あるデータベースより曝露またはアウトカム定義に該当する対象者等必要な対象者を全て特定し、その対象者の診療録等の調査によりデータベース上の定義が曝露またはアウトカムを正しく特定しているか等を判定する。アウトカムの判定基準は、関連する臨床ガイドライン等に定められた標準的な診断基準があればそれを参考に作成する。関連する臨床ガイドライン等がない場合であっても、可能な限り一般的に確立された診断基準を参考にした判定基準を設定することが望ましい。アウトカムの判定は判定基準に従って行われるが、臨床的知識が必要とされるため臨床医が判定者となることが多い。また、判

定は、結果の客観性を担保するために複数の判定者によって実施され、判定結果のバラツキを抑えるために少数の判定者によって実施されることが望ましい。なお、複数の医療機関に渡って診療録を確認する必要がある場合に、海外では特別にトレーニングを受けた者が、各医療機関の診療録から予め様式を定めた用紙に、該当症例の判定に必要な情報のみを抽出し、その抽出された情報から判定者が判定する方法をとることがある。国内では実績が乏しいが、このような方法により少数の判定者により複数の医療機関の判定を実施することが可能となる。

判定により曝露またはアウトカム等が判定基準に該当する場合を真とする。データベースから定義に該当するとして抽出された対象者に対する、真と判定された対象者の割合は陽性的中度¹と呼ばれ、妥当性の指標値の一つである。その他の指標値には陰性的中度、感度、特異度があり、感度、特異度はバリデーションスタディの対象とした集団の特性の構成に影響されない普遍的な指標値であるため推定することが望ましい。しかし、推定のためには信頼性の高い疾患レジストリなど対象集団の一部または全部に関する至適標準による判定がなされたデータソースが必要であり、このようなデータソースを用意することは困難であることが多い。従って、実施可能性の観点から多くの場合、陽性的中度しか求められない。

バリデーションスタディは、本来、研究毎に特定のデータベースと定義に対して実施されるものであり、陽性的中度もこれらに特異的な指標値である。しかし、研究に使用するデータの対象者が連結不可能匿名化されている場合等は、診療録等の情報を入手し妥当性の判定を行うことができないため、他のデータベースで同様の定義に関して実施したバリデーションスタディの結果を参考にすることもある。また、バリデーションスタディとは異なる方法であるが、データベースに含まれる情報を用いて適切に曝露またはアウトカム等を定義することができない場合や、妥当性の高い研究結果を得ようとする場合には、診療録等のレビューにより正確に曝露またはアウトカム等を特定するべきである。

4. 研究デザインと研究の実施

薬剤疫学研究に用いられる主な研究デザインの概要、研究デザインに関する留意事項、その他薬剤疫学研究実施時に留意すべき事項を以下に示す。

(1) 研究デザイン

研究デザインは数多くあり、研究の目的や仮説毎に最も適切なものを選択するべきである。以下に薬剤疫学研究で用いられる主な研究デザインの特徴や留意事項を示すが、これらの中でも対照群を設定するデザインが比較的良好に使用される。

¹ 陽性反応的中率、陽性適中度等様々な呼び方があるが、本ガイドラインでは「疫学辞典 第5版」に倣った。

ここに挙げたデザインは参考として示すものである。また、各デザインの詳細については専門書を参照すること。

① 横断研究（断面研究）

（ア）特徴

ある一時点の対象集団についてデータを収集する研究デザインで、疾患の有病割合や医薬品の使用/処方実態の調査等に用いられる。また、複数回に分けて横断研究を行うことで経時的な傾向を分析することができ、安全対策措置（例えば、添付文書への警告欄の新設）前後における処方動向の調査等による安全対策措置の影響の評価にも用いられる。

（イ）留意事項

横断研究は、対照群を設定可能であるが、曝露とアウトカムの時間的前後関係が不明、有病割合の変化が疾患の発生と罹病期間のいずれの変化によるかが不明等の理由から曝露とアウトカムの因果関係を推定することは困難である。

② アクティブサーベイランス

（ア）特徴

ICH E2E ガイドライン⁽⁶⁾によれば、アクティブサーベイランスは「予め計画された継続的なプロセスを介して有害事象の発現数を完全に把握しようとする手法」と定義される。例えば、特定の薬剤投与を受けた患者のリスク管理プログラムによる追跡がある。これは、この薬剤の処方を受ける患者に、簡単な記入様式への記入及びその後調査者より患者へ連絡をとる許可を依頼するものである。

FDA は、市販後の医薬品についてほぼリアルタイムで安全性を監視するため、Sentinel System の構築を進めており、これは、医療情報のデータを二次利用した新たな形式のアクティブサーベイランスである。例えば、承認後間もない新薬について懸念される有害事象等に関し、可能な限り速やかにかつある程度妥当性を持つような安全性シグナルを特定することなどを目指している。

③ ケースシリーズ（症例集積）

（ア）特徴

ある共通のアウトカムを持つ症例を収集するデザインであり、曝露と無関係に特定のアウトカムを持つ症例の集積、特定の曝露を受けかつ特定のアウトカムを持つ症例の集積のいずれも含まれる⁽⁷⁾。

(イ) 留意事項

上記(ア)の後者の場合は、曝露とアウトカムとの関連性に関する仮説の生成につながり得るが、通常、絶対リスクを推定することはできない。

④ セルフコントロールドケースシリーズ、ケースクロスオーバー

(ア) 特徴

両者とも対照群を設定せず自己を対照とするデザインであり、時間経過により変動しない個人内の交絡因子の影響を排除できる他、基本的にケースのみを対象とし、各ケースの追跡期間をケースとしての期間及びコントロールとしての期間に使用するため、必要な対象者数が少なく効率性が高い等の利点がある。

Self-Controlled Case Series (以下「SCCS」という。)では、効果指標(作用指標)として発生率比が求められる。SCCS はもともとワクチンと急性イベントの関連性の評価に使用されてきたデザインであるが、最近は他の医薬品への応用が検討されている。一方、Case Cross Over (以下「CCO」という。)では、効果指標として発生率比がオッズ比として求められる。

(イ) 留意事項

時間経過とともに変動する交絡因子の影響は適切に調整しない限り排除できない、リスク期間(曝露後アウトカムが発生するリスクのある期間)の設定が解析結果に大きな影響を与える、比較的急性のイベントに用いられることが多く、因果の逆転(reverse causality)が起りやすい等の問題があり、使用に当たってはこれらのデザインを使用することの妥当性や適切に使用するための必要条件等を十分検討する必要がある。

また、CCOは通常、コントロールとする期間をケースとする期間の前だけに設定するため、処方傾向に時間的変動があると影響を受けやすい。この点に対処するには、ケースとしての期間の後にもコントロールとしての期間を設定するデザインや case-time-control デザインといった通常の CCO とは異なるデザインについても検討することが望ましい。なお、case-time-control デザインは、処方傾向の時間的変動を調整する目的で、ケースが発生した集団と同じ集団から時間でマッチングした非ケース群(コントロール)を特定し、調整オッズ比を求めるデザインである⁽⁸⁾。

⑤ コホート研究

(ア) 特徴

コホートとは、「ある期間追跡される、特定の目的のために選ばれた個人の集まり」と幅広く定義され、コホート研究とは、一つないしそれ以上のコホート内で起こる疾病の発生を測定するもので、全ての疫学研究の原型である⁽⁹⁾。コホート研究では単一のコホートで複数のアウトカムを測定することが可能であるが、アウトカムが稀な場合

は非常に大きなコホートサイズが必要となる。対照群を設定する場合は、効果指標としてリスク差²、リスク比³、または発生率差、発生率比等を用いる。対照群を設定しない場合は発生割合や発生率を測定することはできるが、効果指標を求めることはできない。

コホート研究は、従来の調査票等を用いたデータ収集方式ではデータ収集に労力を要する研究デザインであるが、大規模なデータベースを利用する場合、データ収集効率はさほど問題にならないため、研究デザインの基本形であるコホート研究が選択されることが多い。

(イ) 留意事項

シグナル検証を目的として注目する医薬品と注目するアウトカムの関連性を研究する場合には、適切に評価するために対照群を設定すべきである。また、背景発現率の高いアウトカムと曝露、または医薬品の影響が小さな曝露とアウトカムの関連性を推定する場合には基本的に対照群を設定する必要がある。注目する曝露群と対照群は、可能な限り年代、性別、疾病、併用治療等が似たような集団とする。適切な同時比較対照群がない場合であっても、当該曝露を受けていない集団に関する比較可能かつ信頼に足る過去のデータが存在する場合は、そのデータ（ヒストリカルコントロール）と比較することも可能である。

⑥ ケース・コントロール（症例対照）研究、ネステッドケース・コントロール（コホート内症例対照）研究

(ア) 特徴

コントロールを標本抽出することで、より効率的にコホート研究と同じ目標へ到達することを目指す研究デザインである⁽⁹⁾。単一のアウトカムと複数の曝露の関係を推定することが可能であり、効果指標としてオッズ比が求められる。

従来の調査票等を用いたデータ収集方式では、本デザインはコホート研究より収集するデータ量が少なく済むことから研究効率が良く、比較的よく用いられてきた方法である。大規模なデータベースが利用可能な場合は、コホートを設定しネステッドケース・コントロール研究を実施することもある。

² リスク差の代わりに寄与リスク（寄与危険度）(attributable risk) という語が用いられることもあるが、寄与リスクという語は、比較対照となる2群間でアウトカム発生に影響する曝露以外の因子が同等であることが含意されているほか、リスク差を曝露群における発生割合で除した attributable fraction やその他の異なる指標を意味する語として用いられることもある。

³ リスク比と発生率比の両方を包含する「相対リスク（危険度）」という用語が用いられることがある。また、症例対照研究におけるオッズ比がリスク比または発生率比と解釈できる場合に、オッズ比に「相対リスク」という用語が使用されることもある。

(イ) 留意事項

一般にコントロールは、ケースが発生したソース集団から選択されるべきである。ソース集団を明確に定義できない場合には、適切なコントロールを選択するための方法を十分に検討するべきである。最初にコホートを設定し、そのコホート内でケース・コントロール研究を行うネステッドケース・コントロールデザインは、ソース集団から確実にコントロールを選択できる優れた方法である。

(2) 研究デザインに関する留意事項

① 対象集団の定義

対象集団を定義する場合、使用するデータの中で、対象集団に含まれる各個人の追跡期間を確認する必要がある。追跡期間の定義は、例えば請求書データでは、データ収集開始日からデータ収集終了日まで等であり、HIS/EMRでは、入院日から退院日まで等である。請求書データ等において、追跡期間の定義に用いるこれらの情報が得られない場合には、追跡期間をどのように定義するのが適切かを検討する必要がある。

対象集団は、研究目的・仮説に適切に対応する集団である必要があり、そのような集団が構成されるように適格基準と除外基準を設定する。研究実施時にはデータにこれらの基準を適用して対象集団を特定した際、特に除外基準については除外した人の情報を確認し、研究目的、仮説に照らして不適切な除外をしていないか検討するべきである。また、観察の打ち切りが特定の曝露やアウトカムの発生と関連して生じていないことの確認も必要である。

観察単位は人時間、人数、または処方件数等適切な単位を設定する。

② 曝露の定義

医薬品の処方に関する情報は、データソースにより情報の粒度や含まれる医薬品の種類が異なるため、これらの点を十分に考慮して曝露を定義する。例えば、使用されている医薬品のコード体系、処方について日付までと月までのいずれが含まれているか、院外処方または院内処方の医薬品が含まれているか等を考慮して定義の検討を行う。注目する曝露及び対照群の曝露とする医薬品コードをリスト化し、複数の剤形を持つ医薬品の場合は曝露に含める剤形も明確にする。

通常、医療情報のデータベースを二次利用する場合には、処方及び調剤情報は得られるが、医薬品の使用に関する情報は得られないことが多い。従って、実際の医薬品の使用状況を処方及び調剤情報から類推して曝露期間を定義する必要がある。曝露期間に関して、曝露開始日は処方日か調剤日か、処方と処方の間隔（gap）を曝露が継続した期間とみなすか、処方終了後の猶予期間（grace period）を設けるか、曝露期間終了の条件は何か等を設定する必要がある。また、抗がん剤の化学療法のように一定周期を単位とする処方や頓服処方の場合、曝露期間をどのように設定するのが最も適切である

のか検討する必要がある。処方用量に関する情報が必要な場合は、測定方法、一日用量や累積用量等の算出方法を検討する必要がある。また、医薬品の新規使用者に限定する必要性について検討し、必要な場合は新規使用者と定義するための条件（例えば、処方開始前6ヶ月間に当該医薬品の処方がないこと）を設定する。

③ アウトカムの定義

データの二次利用の場合、データに含まれる情報の中から工夫して妥当性の高いアウトカム定義を設定することが必須である。アウトカムに関する傷病名のみではなく、そのアウトカムの診断や治療に使用される医薬品や臨床検査、処置等と組み合わせて定義することにより、妥当性の高いアウトカム定義とすることが可能か検討する。アウトカムの定義に使用する傷病名、医薬品名、臨床検査名または診療行為名等のコードをリスト化する。また、アウトカム発生日の定義も必要であり、特に複数の情報を組み合わせてアウトカムを定義する場合には、どの情報に関する日付を発生日とするか検討する。HIS/EMR データのように臨床検査値が含まれる場合は、アウトカム定義に臨床検査値の利用を検討することが推奨される。例えば、アウトカムが白血球減少や血小板減少の場合は、臨床検査値にアウトカムとみなす基準値を設定することにより妥当性の高い定義となることが期待される。ただし、曝露開始前の検査値や曝露から検査までの時間間隔についても併せて検討が必要である。また、複数の医療機関のデータを用いて研究を行う場合には、医療機関毎に検査値の基準範囲が異なる点に留意してアウトカムを定義する。

アウトカムの定義に傷病名コードを用いる場合、データソースにより傷病名に関する日付が付与されるタイミングが異なる場合があることも留意が必要である。例えば、同一症例の請求書データの診療開始日と、HIS/EMR データの診断日が一致しないことがある。また、アウトカム発生までの潜伏期間（latent period）や初回に発生したアウトカムに限定するか複数回発生したアウトカムを全て測定するか等についても検討する。

④ バイアス

疫学研究における結果や推定の誤差には大きく分けて偶然誤差と系統誤差の二種類がある。前者は偶然発生する誤差のことで系統誤差では説明できないデータのばらつきであり、理論上は、対象集団のサイズを無限大にすると偶然誤差による平均値のバラツキはゼロにまで減らすことができる。後者はバイアスとも呼ばれ真実からの系統的なずれであり、対象集団のサイズが無限大になっても平均値のずれの度合いは変わらない⁽⁹⁾。バイアスは多くの種類に細分化されることもあるが、大別すると選択バイアス、情報バイアス、交絡の三種類がある。各バイアスの詳細及び対処方法については、専門書を参考のこと⁽¹⁰⁾。

医療情報のデータベースに含まれる項目を用いてアウトカムや曝露等を定義する際に特に留意すべき点として、データベースに含まれる情報が実際の日付からずれている等事実と異なる、もしくは情報が欠落している場合があり、それは情報バイアスや選択バイアスを生む可能性がある。バイアスを生じることが予想される場合には、解析結果の頑健性を担保するため、感度解析を実施することが重要である。

交絡のうち、薬剤疫学研究で特に問題となるのが「適応による交絡」であり、「処方理由による交絡」とも呼ばれる。データの二次利用においては、この問題に対処するために必要な情報が特に不足し得ることが指摘されている⁽¹¹⁾。ある医薬品使用者と非使用者を比較する場合には、使用者群における該当医薬品の適応症を持つ割合は、当然非使用者群より高い。同一の適応症を持つ二つの医薬品を比較する場合でも、それぞれの医薬品が異なる重症度や併存疾患をもつ患者に対して処方されるのであれば、二群間で重症度や併存疾患の分布の違いが生じ得る。適応症の有無またはその重症度や併存疾患の有無が、研究で注目するアウトカムの発生に影響を与える場合、アウトカムの発生は曝露の有無または曝露の違いとともに、適応症とその重症度及び併存疾患の違いのいずれからも影響を受ける。適応による交絡とは、医薬品そのものによる効果とそれ以外の因子による効果、つまり適応による効果の混合、または混合した結果を指し、適応による交絡を適切に調整しないと効果指標を正しく推定することができない⁽¹⁰⁾。

研究計画段階から考え得る全ての交絡について、どのように対処するのかを十分検討する必要がある。また、交絡因子等の共変量についても曝露やアウトカム定義と同様にコードリストを作成し、特定すべき因子を設定する。通常、共変量は、注目する曝露開始以前に設定した期間において測定する。

⑤ 交絡因子の調整

交絡因子は測定可能な交絡因子と未測定の交絡因子に分けられ、これらの存在が考えられる場合には交絡による影響を最小化する、もしくはその影響の程度を推定するよう努めるべきである。

測定可能な交絡因子の場合、例えば交絡因子となり得る因子が交絡を生じないよう対象者を限定する方法や、マッチングにより交絡因子の分布を群間で均等にする方法、また解析段階で交絡因子で層を分ける層別解析や、標準化により各グループの交絡因子を均等化する方法がある⁽¹²⁾。

未測定の交絡因子の場合、研究に用いるデータとは別に詳細な情報が含まれる外部データを利用して交絡因子を測定し、それを調整に用いる External Adjustment や、4. (1) ④で述べた自己対照デザインを用いる方法、または適応が同様の医薬品を対照群に設定し、二群間の特徴を揃えることにより交絡因子の分布を均等化する方法 (active comparator) 及び感度解析といった調整方法がある⁽¹²⁾。

多くの測定可能な交絡因子を同時に調整する場合には、各因子を共変量として多変

量回帰モデルに含めることが多い。ただし、アウトカムの発生数に対して交絡因子が多過ぎると解析に時間を要し、また効果指標が正しく推定できないことが知られている⁽¹³⁾。この問題点への対応策の例としては、複数の共変量を要約したスコアを作成し、そのスコアを多変量回帰モデルに含めることで共変量の数を減らす方法が知られている。複数の共変量から曝露を予測する要約スコアとして Propensity Score (以下「PS」という。)、アウトカムの発生を予測する要約スコアとして Disease Risk Score (以下「DRS」という。) や Charlson Comorbidity Index (以下「CCI」という。) があり、以下に詳細を述べるが、特にこれらのスコアの使用を推奨するものではなく、目的に応じて適切に利用することが望ましい。

(ア) Propensity Score

PS は曝露を受ける確率を予測する共変量を要約したスコアであり、各個人についてアウトカムとは無関係に複数の共変量から推定するものである⁽¹⁴⁾。注目する曝露 (医薬品 A とする。) と比較対照の曝露 (医薬品 B とする。) がある場合には、実際に処方された医薬品が A であるか B であるかは独立に推定された各個人の医薬品 A の処方を受ける確率が PS である。ある個人の共変量から求められる PS が 1 に近ければ、実際には医薬品 B が処方されていても医薬品 A が処方される確率が高いことになり、逆に PS が 0 に近ければ実際には医薬品 A が処方されていても医薬品 A が処方される確率は低いと評価される。個人毎に求められた PS は、マッチング、層別化または回帰モデルに用いられる。

PS は 1983 年に初めて提唱され⁽¹⁵⁾、近年では多くの研究に採用されており、特にデータベースを用いたコホートデザインによる研究では、二群間の共変量のバランスを取る標準的方法として確立されている。ただし、観測される共変量しか調整ができないこと、データソースの規模が小さい場合には正確な PS が得られない可能性があること等に留意すべきである。PS を推定するための変数選択に関しては様々な意見があるが、最低限、治療法の選択に関係しかつアウトカムに影響を及ぼす全ての因子を可能な限り測定して PS を推定すべきである。

(イ) Disease Risk Score

DRS は、広くは次項に記載する CCI 等、疾患のアウトカムや予後を予測する、複数の因子から推定されるスコアである。薬剤疫学において DRS は通常、単にアウトカム発生を予測するだけではなく、交絡調整を目的として当該研究における非曝露群のデータから推定される要約スコアを意味する⁽¹⁶⁾。これが交絡因子の要約スコアとして層別化や回帰モデルに使用されており、心血管疾患をアウトカムとする研究等で利用例が見られる⁽¹⁷⁾。薬剤疫学研究においては、PS と比較して DRS が使用される機会は圧倒的に少ない。しかし、新薬の販売開始直後など医薬品の処方動向が急速に変化する場合は、

PS よりもこの DRS で交絡因子の調整を実施することが適切な場合があるとの指摘や、DRS を効果修飾因子として利用する方法など、近年、その有用性が見直されてきている^{(18) (19)}。

(ウ) Charlson Comorbidity Index

疾患のアウトカム発生の予測を直接の目的とする要約スコアも存在する。例えば、がん、心血管疾患、糖尿病など特定の疾患に対応する点数を合計し、死亡リスクを推定するスコアとして CCI が知られている⁽²⁰⁾。もともとは診療録の情報を使って作成されたものであるが、それをデータベース研究で利用するため、CCI 推定の疾患リストを ICD-9-CM や ICD-10 に変換した方法が考案されている^{(21) (22)}。このスコアを共変量に用いた研究は国内外で散見されるが、1980 年代の米国で作成されたスコアであり、診断基準等、現在の医療と背景が異なる可能性がある。従って、CCI を使用する場合には、研究に使用するデータ及び疾患領域毎に CCI 推定方法の妥当性を確認すべきである。

⑥ 効果修飾因子

ある曝露とアウトカム以外の因子のレベルによって曝露のアウトカムに対する効果が異なるのであれば、その因子は効果修飾因子と呼ばれる。例えば、ある医薬品による副作用の発現の程度が男性と女性で異なるのであれば性は効果修飾因子である。効果修飾は用いる効果指標によって異なることから、効果修飾ではなく、効果指標の修飾と呼ばれることもある。研究計画段階においては、効果修飾因子の有無を調査し、重要な効果修飾因子がある場合はその影響の推定を含めた解析計画を作成する。

(3) データマネジメント

解析前に実施したデータのチェックやクリーニング、及び解析用データセットの作成(変数の選択や作成等)等のデータマネジメントについて、第三者が再現可能な程度に報告書等の文書に記録する。

(4) 解析の実施

研究実施計画書に研究開始前に定めた解析と計画書確定後に追加した解析は、明確に区別して行うことが重要である。解析の再現性を担保するため、解析過程が分かるように文書化し、解析プログラムは、第三者が理解しやすいようにコメント等を挿入して保存すべきである。

(5) 品質の確保

研究に使用するデータに関し、情報セキュリティ対策やデータへのアクセス記録の作成等によりデータの正確性を保証する。また、研究過程で作成した各種文書やプログラムに

ついて品質の確認を行う。

(6) 個人情報保護と倫理

実施する研究毎に、疫学研究に関する倫理指針⁽⁵⁾や関連する法規に照らし合わせ、必要に応じて指針に従って研究を実施する。また、研究に使用するデータの取扱いについて、情報漏洩防止等のセキュリティ面への対応策について研究組織外の者に対して説明可能な体制を整えておくべきである。

5. 研究結果報告書の作成

研究結果報告書の提出が必要な場合には、以下に示す項目が全て含まれるよう研究結果報告書を作成すること。ただし、項目の記載順等報告書の体裁を示すものではない。また、研究結果報告書が必要とされない場合には、体裁は自由であるが、実施した研究の再現性が担保されるように、以下に示す項目について記録を残しておくべきである。

研究結果報告書には、研究実施計画書に記載した目的、方法等を全て記載する。研究途中で研究実施計画書を更新した場合は最終版の内容を研究結果報告書に反映し、加えて結果と考察等を記載する。

また、以下に示した留意事項以外にも、必要に応じてStrengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) 声明 (statement)⁽²³⁾を参考に、報告すべき内容の確認をすることを推奨する。

- ・ 報告書標題

研究実施計画書標題と対応を付けやすいよう一貫性のある標題とすることが望ましい。

- ・ 報告書更新履歴

研究実施計画書と同様、変更過程を記録する。

- ・ 用語の定義

研究実施計画書に加えて報告書で使用する用語を追加し、同様に記載する。

- ・ 目的

研究実施計画書と同様に記載する。追記すべき点があれば記載する。

- ・ 背景、先行研究

研究実施計画書と同様に記載する。追記すべき点があれば記載する。

- ・研究実施体制
研究実施計画書と同様に記載する。追記すべき点があれば記載する。
- ・研究期間
実際に研究に要した期間を記載する。
- ・データソースの選択、データの入手方法
研究実施計画書の内容に加えて、実際にデータを入手した際の方法等追記すべき点があれば記載する。
- ・研究デザイン
研究実施計画書と同様に記載する。追記すべき点があれば記載する。
- ・サンプルサイズ、検出力
研究実施計画書と同様に記載する。追記すべき点があれば記載する。
- ・対象集団の定義
研究実施計画書と同様に記載する。追記すべき点があれば記載する。
- ・曝露の定義
研究実施計画書と同様に記載する。追記すべき点があれば記載する。
- ・アウトカムの定義
研究実施計画書と同様に記載する。追記すべき点があれば記載する。
- ・共変量の定義
研究実施計画書と同様に記載する。追記すべき点があれば記載する。
- ・バリデーション
研究実施計画書と同様に記載する。追記すべき点があれば記載する。
- ・データマネジメント、統計解析
研究実施計画書と同様に記載する。データマネジメント過程で欠測値の補完やデータ変換（コード化、カテゴリ化等）を実施した場合は、その処理内容を記載する。また測定した変数のうち欠測値の割合が大きいもの等、特記すべき事項があれば記載する。

研究実施計画書に記載した解析以外に、交絡因子の調整、効果修飾因子の存在、交互作用の検討、または感度解析の追加等により計画書確定後に追加した解析は追加解析として明確に区別して記載する。また、追加した目的も記載すること。

- ・結果の公表の有無、公表方法

報告書作成時点における公表予定について研究実施計画書と同様に記載する。

- ・個人情報保護と倫理

個人情報取扱いの方法とその他倫理的に対処した事項があればその点を記載する。倫理審査委員会に付議した場合は、委員会名、委員会が設置されている組織名、審査日、審査結果、及び承認番号を記載する。

- ・利益相反、透明性の確保

研究実施計画書と同様に記載する。追記すべき点があれば記載する。

- ・研究結果

対象集団の人数、適格基準及び除外基準の該当人数、注目する曝露群と対照群のサンプルサイズ、またはケースとコントロールの人数等を示す。ソース集団から解析対象集団が特定されるまでの各段階についてフロー図を用いて示すと分かりやすい。

注目する曝露群と対照群、ケースとコントロール等解析の対象とした集団の特徴が分かるよう、測定した基本的な因子（人口統計学的、臨床的、社会学的因子等）や共変量等の分布を示す。また、コホート研究においてマッチングを行った場合には、マッチング前後の分布を提示し、マッチングにより両群の共変量のバランスがどの程度揃ったのかを示すこと。

コホート研究では期間（追跡期間、曝露期間等）の分布やアウトカム発生数、ケース・コントロール研究では曝露の頻度等を示す。モデルによる解析結果を示す前に、粗解析の結果や主要な因子により層化した解析結果を表や図で示す。また、推定した効果指標について95%信頼区間も示すこと。

主要解析、副次解析、感度解析の結果は明確に区別して示す。研究実施計画書に示した解析以外に追加の解析を実施した場合は、追加解析であることを明確化して示すこと。

解析に使用した最終モデルの結果のみを示すのではなく、変数選択の過程も詳細に示す。候補とした全ての変数、変数選択の方法、最終的に選択された変数及び選択されなかった変数を記載する。PS や DRS 等の要約スコアを用いた場合は、これらのスコアの推定に用いた変数のリストとスコアの推定方法も記載する。

- ・考察

研究目的に照らして、得られた結果はどのように解釈されるのかを記載する。文章の構成は自由であり、特に指定するものではないが、例として、1) 主要な研究結果の概要、2) 先行研究の結果との比較、3) 研究結果についての解釈（バイアスや未測定の交絡因子の影響に関する考察を含む）、4) 研究結果の一般化可能性、データソースが得られる情報量の制限や情報の妥当性を含む研究の限界、5) 結論の順に記載することが挙げられる。なお、ここに示した内容に限らず必要な点は全て記載する。

- ・参考文献

研究において参考とした文献等を記載する。

6. 研究結果の公表

基本的には研究結果は公益に資するべきであり、また、薬剤疫学研究に対する理解を得るためにも、研究実施者は一般国民に対して研究結果を説明することが望ましい。また、研究内容を学術雑誌に公表する場合は、報告書の内容を適切に要約し報告書と雑誌の内容に齟齬の無いようにするべきである。また、研究目的、仮説に対して否定的な研究結果が得られた場合であっても、公表バイアスを防ぐため公表することが推奨される。

7. 参考文献

- (1) Miquel Porta 編 日本疫学会誌. 疫学辞典. 第 5 版, 2010, 402p.
- (2) WHO. The Uppsala Monitoring Centre. What Is a Signal? (<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=115092&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7613&mn4=7614>), (引用日: 2013 年 11 月 22 日).
- (3) 社会保険診療報酬支払基金. レセプト電算処理システム. (<http://www.ssk.or.jp/rezept/index.html>), (引用日: 2013 年 11 月 22 日).
- (4) ISPE. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices. 4, 2007. (http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm), (引用日: 2013 年 11 月 22 日).
- (5) 文部科学省 厚生労働省. 疫学研究に関する倫理指針. (<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/sisin2.html>), (引用日: 2013 年 10 月 17 日).
- (6) ICH E2E Pharmacovigilance Planning. 2004.
- (7) Olaf M. Dekkers, Matthias Egger, Douglas G. Altman, Jan P. Vandenbroucke. Distinguishing Case Series from Cohort Studies. *Annals of International Medicine*, 2012, vol. 156, p. 37-40.
- (8) Malcolm Maclure, Bruce Fireman, Jennifer C. Nelson, Wei Hua, Azadeh Shoabi, Antonio Paredes, David Madigan. When Should Case-Only Designs Be Used for Safety Monitoring of Medical Products? *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2012, vol. 21(S1), p. 50-61.
- (9) Rothman 著 矢野栄二・橋本英樹監訳, K J. ロスマンの疫学. 第 1 版, 株式会社篠原出版新社, 2009, 286p.
- (10) K. J. Rothman, S. Greenland, T. L. Lash. *Modern Epidemiology*. Third edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 758p.
- (11) Til Sturmer, Robert J. Glynn, Kenneth J. Tothman, Jerr Avorn, Sebastian Schneeweiss. Adjustments for Unmeasured Confounders in Pharmacoepidemiologic Database Studies Using External Information. *Medical Care*, 2007, vol. 45 (10 suppl), p. S158-165.
- (12) Abraham G. Hartzema, Hugh H. Tilson, K. Arnold Chan. *Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management*. Harvey Whitney Books Company, 2008, 1050p.
- (13) P. Peduzzi, J. Concato, E. Kemper, et al. A Simulation Study of the Number of Events Per Variable in Logistic Regression Analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1996, vol. 49, p. 1373-1379.
- (14) Rubin, D. B. *Estimating Causal Effects from Large Data Sets Using Propensity*

- Scores. *Annual International Medicine*, 1997, vol. 127, p. 757-763.
- (15) Paul R., Donald B. Rubin. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika*, 1983, vol. 70, no. 1, p. 41-55.
- (16) Miettinen, O. S. Stratification by a Multivariate Confounder Score. *American Journal of Epidemiology*, 1976, vol. 104, no. 6, p. 609-620.
- (17) Wayne A. Ray, Katherine. T. Murray, Kathi Hall. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *The New England Journal of Medicine*. 2012, vol. 366, p. 1881-1890.
- (18) Patrick G. Arbogast, Wayne A. Ray. Use of Disease Risk Scores in Pharmacoepidemiologic Studies. *Statistical Methods in Medical Research*, 2009, vol. 18, p. 67-80.
- (19) Robert J. Glynn, Joshua J. Gagne, Sebastian Schneeweiss. Role of Disease Risk Scores in Comparative Effectiveness Research with Emerging Therapies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012, vol. 21(S2), p. 138-147.
- (20) Mary E. Charlson, Peter Pompei, Kathy L. Ales, C. Ronald MacKenzie. A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies: Development and Validation. *Journal of Chronic Diseases*, 1987, vol. 40, no. 5, p. 373-383.
- (21) Richard A. Deyo, Daniel C. Cherkin, Marcia A. Ciol. Adapting a Clinical Comorbidity Index for Use with ICD-9-CM Administrative Database. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1992, vol. 45, no. 6, p. 613-619.
- (22) Vijaya Sundararajan, Toni Henderson, Catherine Perry, Amanda Muggivan, Hude Quan, William Ghali. New ICD-10 Version of the Charlson Comorbidity Index Predicted In-hospital Mortality. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2004, vol. 57, p. 1288-1294.
- (23) Erik von Elm, Douglas G. Altman, Matthias Egger, Stuart J. Pocock, Peter C. Gøtzsche, and Jan P. Vandenbroucke. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement Guidelines for Reporting Observational Studies. *Epidemiology*, 2007, vol. 18, no. 6, p. 800-804.