

令和5年度 厚生労働科学研究費補助金
(女性の健康の包括的支援政策研究事業)

課題名：健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究

分担研究報告書

研究名：更年期前後の女性におけるホルモン代替療法と乳がんの関連：
A nested case-control study using a claims database in Japan

研究協力者 岩倉正浩 秋田大学大学院医学系研究科衛生学公衆衛生学講座・助教

分担研究者 長島健悟 慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター 生物統計部門 特
任准教授

研究代表者 野村恭子 秋田大学大学院医学系研究科衛生学公衆衛生学講座・教授

研究分担者 寺内公一 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 茨城県地域産科
婦人科学講座・教授

研究協力者 寺田かおり 秋田大学医学部外科学講座・講師

研究分担者 谷原真一 久留米大学医学部公衆衛生学講座・教授

要旨

本研究の目的は、更年期前後の女性がホルモン補充療法を受けた場合に乳がん発症が生じやすくなるかどうかを Nested case-control study のデザインで検証することとする。

対象は、日本の大規模レセプトデータに登録されている45歳以上の女性であり、乳がんを発症した人をケース、発症しなかった人をコントロールとした時点マッチングでケースとコントロールのペアを抽出する。その後、乳がん発症またはマッチングされた時点以前のホルモン補充療法への曝露情報を取得し、Conditional logistic regression analysis を用いてホルモン補充療法と乳がん発症の関係を検証する。なお解析では、年齢やベースのコホートに組み入れられた年（西暦）、体格、喫煙歴、飲酒歴、乳がん以外のがんの有無、糖尿病や乳房の良性腫瘍などの並存疾患の有無などを調整する予定である。

現在はケース候補のデータ提供を受け、データの抽出を進めている。また、今年度内にコントロール候補のデータ提供も完了する予定である。すべてのデータが揃い次第、データの分布を確認し、最終的なプロトコルを確定したのちに、ホルモン補充療法と乳がんの関連性を上記の手順で解析する。

A. 研究目的

乳がんは世界の女性のがんの約30%を占め、一定期間におけるがん死亡数のがん罹

患数に対する比（Mortality/Incidence Ratio: MI比）は15%と言われている¹。乳がんの罹患数には地域差があり、アフリカ

やアジア地域と比べてアメリカの方が、罹患数が多い。これには、経済レベルや社会的因子、生活様式、生物学的特徴が関わりとされている¹⁻³。CANCER STATISTICS IN JAPAN-2023⁴では、乳がんは2022年の女性の予測がん死亡数の第4位、予測罹患数の第1位となっている。また、乳がんの罹患数と年齢調整死亡率は年々上昇傾向にあり最近横ばいに転じたところであるため、本邦においても乳がんの予防、早期発見・治療が非常に重要な課題となっている。

ホルモン補充療法（hormone replacement therapy: HRT）は閉経期前後から閉経後の更年期の女性において、更年期障害の治療だけではなく、骨折や糖尿病、大腸がんなどの1次予防を目的として広く用いられている⁵。一方で、HRTが乳がんの発生リスクを軽度増加させる可能性が示唆されている⁵⁻⁸。さらに、HRTに用いる薬剤の種類やHRTを開始するタイミングが乳がん発症に影響する可能性が示唆されているが、薬剤の種類や開始するタイミングについてはまだ一定の見解が得られていない^{5,8}。これらから、HRTの適応には慎重なリスクとベネフィットの判断と、患者の価値観を反映させた意思決定が重要である。

ただし、これらの先行研究のほとんどは欧米諸国の人々を対象としており、アジア人や日本人を対象とした研究は非常に少ない⁹。前述の通り、乳がんの発症には地域差がある。例えば、機序は不明であるが閉経前後から閉経後の女性ではBMIが低い女性の方が、BMIが高い女性と比べてHRTへの曝露による乳がん発症のリスクが高いことが知られている^{7,8}。また、アジア地域では欧米諸国と比較して若い世代での乳がん

発症が多く、その発生機序が異なる可能性も示唆されている³。よって、欧米諸国の先行研究の結果をそのまま日本人やアジア人に当てはめることができるかは慎重に判断する必要がある。

Inayama Yら⁹は、日本の閉経期前後の女性を対象としたHRTと乳がんやその他のがんの発症との関連を、レセプトデータを用いたコホート研究で検証している。同研究では、45歳から49歳でHRTを開始した女性は、生まれた年をマッチし観察期間を揃えたHRTを受けなかった女性と比較して乳がんの発生率が低くなっていた⁹。また、HRTへの曝露期間の長さや乳がんの発生に明らかな関係がみられないなど、欧米諸国の複数の疫学研究の個人データをメタ解析⁸とは逆の結果が得られている。著者らは、この結果が得られた理由として、50歳未満の女性においてはHRTが乳がん発症を予防する方向で働く可能性と、更年期障害などの未測定交絡の影響を挙げている。例えば、更年期障害の発症が遅くなると乳がんのリスクが増加すること¹⁰が知られており、これが今回の結果に影響を及ぼしているのではと考えられる。

しかし、Inayama Yらの報告⁹では、HRT曝露への定義が180日以上HRTを受けた場合となっており処方開始日から180日までの不死時間が解析で考慮されていない（Immortal time bias）¹¹、HRTへの最終曝露から乳がん発症までの期間（最近のユーザーか過去のユーザーか）^{7,8}が考慮されていない、乳がん発症が病名のみに基づいて行われており発生数の過剰推定の可能性が高く¹²、アウトカム誤分類によるバイアスが生じている可能性が高い¹¹、糖尿病¹と

Table 1. 用語の定義と略語

用語	定義
ケース	45歳以降に乳がんを初めて発症し、後述の選択基準を満たしかつ除外基準に該当しない対象者
コントロール	乳がんを発症せず、後述の選択基準を満たしかつ除外基準に該当しない対象者
イベント日 (Event date : ED)	ケース：乳がんの初回診断日
	コントロール：対応するケースの ED
コホートエントリー日 (Cohort entry day : CED)	44歳未満で JMDC データベースに登録された人は45歳の誕生日、44-54歳の間で JMDC データベースに登録された人は登録月+12ヶ月
フォローアップ期間	CED から ED または打ち切りまでの期間
曝露観察期間	CED から ED の1年前の時点までの期間

いった併存症が考慮されていない、といった限界点がある。よって、当該研究で得られた結果は様々なバイアスの影響である可能性が拭いきれない。

そこで、本研究では日本の大規模レセプトデータを用いて、より厳格な方法を用いて上記のようなバイアスへの対処しつつ、詳細な曝露の条件を設定して、更年期前後の女性を対象に、HRT への曝露と乳がん発生の関係を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

本研究では、日本の大規模レセプトデータとして株式会社 JMDC が提供する保険者データベース (JMDC Claims Database) を利用する。なお、本研究で利用する用語の定義 (と略語) は Table 1 の通りである。

1. 研究デザイン

本研究は nested case-control design を採用する。研究デザインの全体像を Figure 1 に示した。

2. 対象者

CED 時点で年齢が 45 歳以上かつ 55 歳未満の女性とする。これは、JMDC Claims Database は保険者データベースであり、多くが定年退職を迎えデータベースから離脱する 60 歳~65 歳以上の人々のデータ数が非常に限られていること^{13,14}、HRT への曝露が長期間になるほど (特に 5 年以上継続した場合に) 乳がんのリスクが徐々に高くなる^{7,8,15} ことから、十分な観察期間を確保するために上記の年齢を対象とする。

本研究では、以下のいずれかの除外基準に該当する対象者は除外する。なお、一部の除外基準には、引用文献やその理由を付記した。

- CED より 1 年前までに HRT (WHO の ATC 分類で G03C か G03F)⁹ を受けていた人
- JMDC データベースに登録された日から CED までに、乳房の悪性腫瘍の診断または乳房切除術を受けたことがある

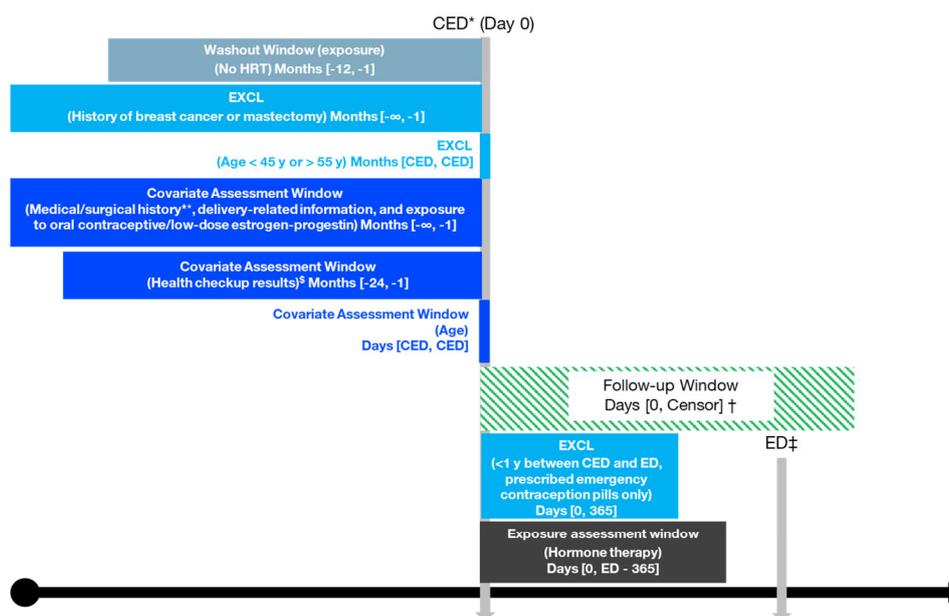


Figure 1. Visualising a nested case-control study design with risk-set sampling.
 * CED is the month of cohort entry. We defined CED as the month of birth of a participant who was registered in the JMDC claims database before 44 years of age or the month after 12 months from the birth month of a participant who was registered in the database between 44 to 54 years of age.
 ** Medical/surgical history included the history of any cancer excluding breast cancer, presence of a non-cancerous tumour of the breast, type 2 diabetes, psychological diseases, osteoporosis, and history of ovariectomy and hysterectomy.
 § Health checkup results included body mass index, drinking history, smoking history, and physical activity level.
 † Censored at first incident of breast cancer, death, disenrollment, or end of study period.
 ‡ Control patients were risk-set matched on the year of cohort entry and age at CED.
 Abbreviations: CED, cohort entry day; ED, event day; EXCL, Exclusion Assessment Window; TRT, hormone replacement therapy.

人⁷

- CED から ED までの期間が 1 年未満の場合⁷: 因果の逆転 (乳がんの発症による何らかの症状が出現し、乳がんの診断が下る前にその症状への治療として HRT が開始され、その後に乳がんの診断を受けた場合) によるバイアス¹⁶を最小にするため
- CED から過去 1 年までのデータがない人: HRT の washout window として設定し prevalent user bias を最小化^{17,18}

3. ケースの選択

ケースの判定は先行研究に準じ、診断と医薬品、診療行為の 3 つを組み合わせ、以下のアルゴリズムに沿って行う^{12,19}(Figure 2).

- 乳がんの初回診断を受けた女性
- 以下の 3 つの要素を用い、1 のレコー

ドがありかつ、初回の診断日から 1 年以内^{*1}に(2 OR 3)のレコードがあった場合に乳がんありと判定する

1. 診断 (標準傷病コード) ^{*2}
2. 医薬品
3. 診療行為 (手術, 化学療法, 放射線療法)

※1: 1 年以内と設定した理由は、多くの場合診断から初回の治療が 6 ヶ月以内に始まることが多いが、偽陰性の可能性を最小限とするためである

※2: 1. 診断名では、レセ電算コードのうち術後乳癌 (1749004), 乳癌局所再発 (8849815), 乳癌再発 (1749009), 乳癌術後胸壁再発 (8849816) が振られている対象者は、再発の可能性が極めて高いと考えられるため対象から除外する。また、乳房肉腫 (1749017), 悪性葉状腫瘍 (8842665), 乳房脂肪肉腫 (8845025), 乳房血管肉腫 (8848646),

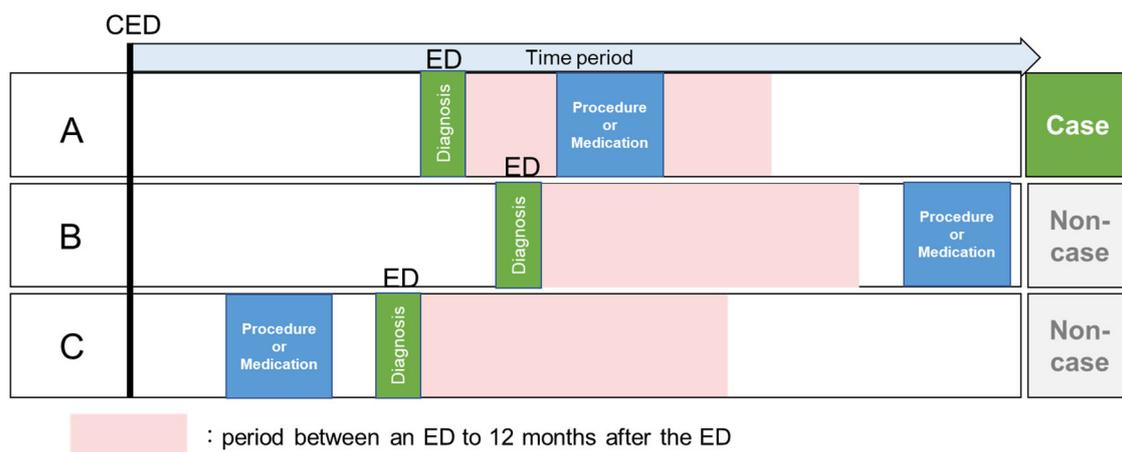


Figure 2. Visualisation of the definition of the incidence of breast cancer
 This figure represents examples of detecting the incidence of breast cancer of participants A to C. In these participants, participant A was categorized as a case, and participants B and C were non-cases. The list of diagnosis, procedure, and medication codes is shown in eTable 1 in Supplementary material.
 Abbreviations: CED, cohort entry day; ED, event day.

乳房線維肉腫 (8848647) は乳がんと起
 源が異なるとされているため除外する

なお、上記のアルゴリズムおよび診断・医
 薬品・手術・化学療法コードは乳腺外科の専
 門医 (KT) の、放射線コードは放射線科専
 門医 (YW) のレビューを受けて最終決定し
 た。

4. コントロールの選択

年齢 (+/-2 歳)、CED の年 (西暦) (+/-2
 年) で risk-set matching でケース 1 名に対
 し、コントロール 10 名^{20,21} を目標に
 incident density サンプリング²² を行う。
 コントロールの候補が少ない場合は年齢や
 CED の年のキャリパーや、ケース: コント
 ロールの比を 1 名: 4-5 名に変更する可能
 性がある。time-window バイアス²² と一部
 channeling バイアス¹¹ が最小になるよう
 対処する。

5. 曝露 (HRT) の測定

HRT は WHO の ATC 分類で G03C か
 G03F に該当しかつ日本で広く用いられて

いる薬剤とし⁹、曝露観察期間中に、コー
 ドリストに載っている薬剤が 1 回でも処方さ
 れれば HRT への曝露ありと判定する。曝露
 観察期間中に ATC 分類で G03C か G03D、
 G03F に該当しかつ日本で一般的に広く用
 いられている薬剤が 1 回も処方されなかつ
 た場合に曝露なしと判定する。また、曝露の
 測定として以下のような条件を設定し、曝
 露の状況を詳細に検証する。コードのリス
 トは婦人科専門医 (MT) のレビューを受け、
 最終決定した。

- **製剤の種類**: エストロゲン単剤, プロゲ
 ステロン単剤, 合剤
- **投与経路**: 錠剤, 貼り薬, ジェル剤, 膣
 錠
- **初回処方の年代**: 50 歳未満, 50 歳以上
 55 歳未満
- **継続使用期間** (曝露時間の計算): 先行
 研究を参考に、**猶予期間を 90 日間**⁷ と
 設定する。よって前回の処方薬がなくな
 ると予想される日から次の処方が
 90 日以内に開始された場合は、その期
 間も含めて継続使用期間とみなす。一

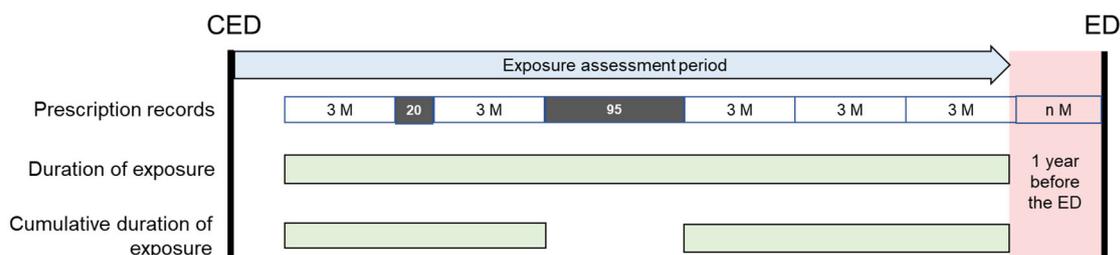


Figure 3. Visualising the definition of the duration and cumulative duration of exposure
 This figure represents the definition of the duration and cumulative duration of exposure. Unfilled squares are times with prescription records; filled squares (black) are times without prescription records.
 Abbreviations: CED, cohort entry day; ED, event day.

方，上記期間が 91 日以上だった場合，その期間は継続使用期間に含めないこととする (Figure 3). なお，因果の逆転バイアスの影響を最小限¹⁶とするため，乳がん発症日から 1 年前までの期間は除外して継続使用期間を算出する。⁷その後，継続使用期間を合計し，非使用者 (0)，1 年未満，1-2 年 (1 年以上 3 年未満)，3-4 年 (3 年以上 5 年未満)，5-9 年 (5 年以上 10 年未満)，10 年以上と分類する。

※猶予期間：前回の処方薬がなくなると予想される日から薬の効果がなくなると予想される期間 (半減期などを考慮して決定)

- **投与量**: 各薬剤の成分含有量で低用量・高用量のサブグループに分類する。⁷もしくは，処方ごとに薬剤の含有量と処

方日数を掛けたものを 1 処方ごとの投与量とし，それを対象者ごとに全処方分計算し，合計したものを投与量とする。

- **最終処方時期**: ED から過去 1 年間の時期を除いて最終処方日から ED までの期間を 1-2 年 (1 年以上 3 年未満)，3-4 年 (3 年以上 5 年未満)，5-9 年 (5 年以上 10 年未満)，10 年以上と分類する。先行研究にならぬ，最近のユーザー (1-2 年または 2-4 年に該当する人)，過去のユーザー (5-9 年または 10 年以上に該当する人) に分ける (Figure 4)。

※サンプルサイズが十分であれば，Vinogradova YB, et al. (2020)⁷を参考に 1-2 年に該当する人を「直近のユーザー」，2-4 年に該当する人を「中間のユーザー」，5-9 年または 10 年以上に

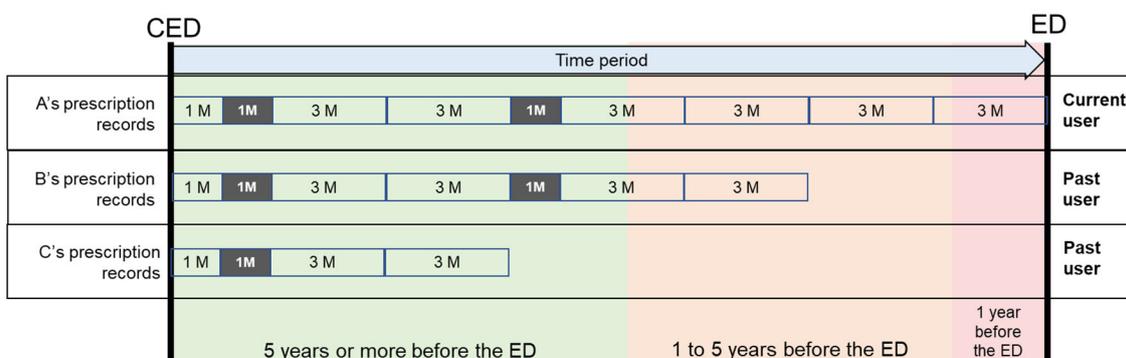


Figure 4. Visualisation of the definition of the current and past users of exposure
 This figure represents the definition of the current and past users of exposure. Unfilled squares are times with prescription records; filled squares (black) are times without prescription records.
 Abbreviations: CED, cohort entry day; ED, event day.

該当する人を「過去ユーザー」と分類し、解析を行う可能性がある。

6. 打ち切りの定義

本研究では打ち切りは乳がんの発症、死亡、データベースからの離脱（離職などによる）、study period の終了とする。

7. 調整変数の選択と取り扱い

調整変数の候補は、産婦人科医の意見と先行研究の知見から HRT への曝露と乳がん発症の交絡因子となり得る因子でありかつ、JMDC Claims Database 上で取得可能な以下の変数とした。なお、調整変数は CED 以前の期間の情報から取得することとする。また、BMI や喫煙歴・飲酒歴などの特定健診のデータについては最新のデータを利用することとする。

- 年齢（CED 時点）
- BMI（健診データ）
- 子宮・卵巣摘出術に関連するコード：本研究ではエストロゲンの欠乏が生じ HRT の選択に影響を及ぼすと考えられる手術のコードを抽出するため「閉経前の女性に対して子宮体部を摘出する手術 and/or 卵巣を摘出する手術」であるコードを利用した。本コードは婦人科専門医（MT）のレビューを受け最終決定した。
- 喫煙：現在、たばこを習慣的に吸っている（健診データ）
- 飲酒歴：飲酒，飲酒量（健診データ）
- 運動習慣：30 分以上の運動習慣，歩行又は身体活動（健診データ）
- がんの既往歴（診断名コードのみ）
- 乳房の良性疾患（診断名コードのみ）

D24)：本コードは乳腺外科専門医（KT）のレビューを受けて最終決定した。

- 精神疾患の既往歴（診断名コードのみ）：
- II 型糖尿病の有無（診断名コードのみ：E11）
- 骨粗しょう症の有無（診断コードのみ：M80-82）
- 低用量ピル（LEP/OC）への曝露（緊急避妊薬は除く）：コードリストは第 1 から第 4 世代の低用量（または超低用量）ピルに該当する医薬品のリストを作成し，婦人科専門医（MT）のレビューを受け最終決定した。
- 出産に関する情報（出産経験の有無，初回出産年齢，出産回数）：「診断名 AND 手術」の最新の月，該当するコードがない場合は「診療行為 AND 注射薬」の最新の月として主産月を推定し，そこから出産年齢を算出する。²³なお，推定した出産月の前後 6 ヶ月以外の期間に上記の条件を満たすデータがない場合には出産回数を 1 回，条件を満たすデータがある場合には，その回数を出産回数として採用する。また推定した出産年齢の中で一番過去のデータを初回出産年齢として利用する。

Mansournia et al. (2023) の directed acyclic graphs²⁴ を基に，過去の先行研究や臨床的な知見を踏まえて設定する (Figure 5)。Figure 5 における用語の定義は以下とする。

用語の定義

- E：HRT
- D：乳がん

- C₁ : ケースとコントロールのマッチングに使う共変量 (コントロールの抽出時)
- C₂ : 回帰分析などで利用する共変量
- U : 未測定交絡
- S : 選択バイアス

C₁の条件によってコントロールに選出される確率が異なる場合を想定している。上記の条件で、さらにケースとコントロールの比が等しい場合、C₁をマッチングで用いてしまうと、マッチングをしない場合と比較してコントロールに選出される対象者内で曝露を受ける人の人数が少なくなる方向で選択バイアスがかかってしまう可能性が指摘されている。²⁴また、この選択バイアスを小さくするためにはC₁で用いる因子をなるべく最小限にすることが有効とされているため、本研究では年齢に加えて、time-window bias と channeling bias を最小限とするための因子としてコホート研究へのエントリーした年(〇〇年)でマッチングを行い、その後コホートエントリーからのマッチングされた時点までの期間(人一年)をコントロール群の曝露時間として設定する。

C₂は先行研究や臨床的な知見から理論的にEとDの共通原因と思われる因子の中で、JMDCデータベースから取得が可能な変数を選択する。

乳がんの遺伝性や家族歴を調整できない点に対する対応(案) : 乳がん診断後の治療に乳がんの遺伝性や家族歴があることで選択される治療を用いている患者とそうではない患者を分けて感度解析をすることで、遺伝性や家族歴によるバイアスの程度を推定

する可能性がある。

8. 統計分析方法

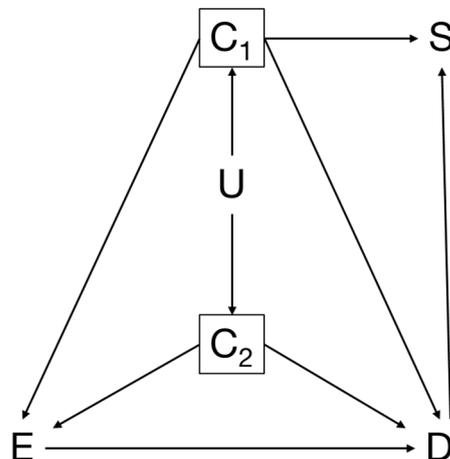


Figure 5. Directed acyclic graphs of the present study. E is the exposure (initiation of hormone therapy), and D is the outcome (the incidence of breast cancer). C₁ represents the factors used for risk set matching on the year of cohort entry and age at the cohort entry day. C₂ refers to covariates including body mass index, history of ovariectomy and hysterectomy, drinking history, smoking history, history of any cancer excluding breast cancer, presence of a non-cancerous tumour of the breast, diabetes, psychological diseases before and at their cohort entry day. U is unmeasured confounders, and S stands for selection bias.

欠測値の処理については欠測メカニズムを確認し、Missing at randomを仮定できる場合には多重補完法を利用する。Conditional logistic regressionを用いて、HRTの曝露と乳がん発症の関連を検証する。なお、曝露の状況を以下のような条件で分けたサブグループ解析も実施予定である。

- **薬剤の種類** : エストロジェン, プロゲステロン, 合剤
- **投与経路** : 錠剤, 貼り薬, ジェル剤, 膣錠
- **初回処方年代** : 45歳以上50歳未満, 50歳以上など
- **継続使用期間** : ホルモン製剤の継続使用期間 (1-2年・3-4年・5-9年・10年以上)
- **投与量** (BMJでは低用量・高用量で明

らかな差はなし⁷⁾

- **最終処方**の期間：最近・過去または直近・中間・過去

9. 感度解析

ヘルシーユーザーバイアス (HRT を受ける人は健診なども受けることが多く、その分乳がんが発見されやすい可能性) への対処として、更年期の諸症状に適応のある漢方薬を利用した人を比較対象とした解析を行う (HRT への曝露あり vs 漢方薬のみへの曝露あり)。

婦人科専門医 (MT) のレビューのもと、漢方薬のリストには、日本で更年期障害の適応を持ちかつガイドラインに記載されている漢方薬 9 種 (柴胡桂枝乾姜湯エキス, 当归芍薬散, 加味逍遙散, 桂枝茯苓丸, 温清飲, 五積散エキス, 通導散エキス, 温経湯エキス, 三黄瀉心湯エキス), または血の道症の適応を持ちかつ上記 9 種に含まれない 5 種類 (黄連解毒湯, 女神散エキス, 四物湯, 川きゅう茶調散, 桂枝茯苓丸加よく苡仁エキス) の漢方薬, 計 14 種類を含めることとする。

C. 途中経過

現在, JMDC 社よりケース候補のデータの提供を受けケースの抽出作業を進めている。また同社よりコントロール候補のデータも提供され, リスクセットマッチングによるコントロールのサンプリングを行っている。

また, 実際のデータの分布を見ながら曝露の有無の定義や猶予期間などを最終決定し, プロトコルが確定したのちに HRT への曝露と乳がん発症の関連を検証する予定で

ある。

引用文献

1. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10286):1750-1769. doi:10.1016/S0140-6736(20)32381-3
2. Yap YS, Lu YS, Tamura K, et al. Insights Into Breast Cancer in the East vs the West: A Review. *JAMA Oncol.* 2019;5(10):1489-1496. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0620
3. Pan JW, Zabidi MMA, Ng PS, et al. The molecular landscape of Asian breast cancers reveals clinically relevant population-specific differences. *Nat Commun.* 2020;11(1):6433. doi:10.1038/s41467-020-20173-5
4. CANCER STATISTICS IN JAPAN 2023 : [国立がん研究センター がん情報サービス 一般の方へ]. 国立がん研究センター がん情報サービス 一般の方向けサイト. Accessed October 30, 2023. https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/2023_en.html
5. US Preventive Services Task Force. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2022;328(17):1740-1746. doi:10.1001/jama.2022.18625
6. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane*

- Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD004143. doi:10.1002/14651858.CD004143.pub5
7. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2020;371:m3873. doi:10.1136/bmj.m3873
 8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet Lond Engl.* 2019;394(10204):1159-1168. doi:10.1016/S0140-6736(19)31709-X
 9. Inayama Y, Mizuno K, Yamaguchi K, et al. Hormone replacement therapy and cancer risks in perimenopausal women: A retrospective cohort study using a Japanese claims database. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023;49(7):1805-1814. doi:10.1111/jog.15653
 10. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387-1397. doi:10.7150/ijbs.21635
 11. Acton EK, Willis AW, Hennessy S. Core concepts in pharmacoepidemiology: Key biases arising in pharmacoepidemiologic studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023;32(1):9-18. doi:10.1002/pds.5547
 12. Ogawa T, Takahashi H, Saito H, et al. Novel Algorithm for the Estimation of Cancer Incidence Using Claims Data in Japan: A Feasibility Study. *JCO Glob Oncol.* 2023;9:e2200222. doi:10.1200/GO.22.00222
 13. Nagai K, Tanaka T, Kodaira N, Kimura S, Takahashi Y, Nakayama T. Data resource profile: JMDC claims databases sourced from Medical Institutions. *J Gen Fam Med.* 2020;21(6):211-218. doi:10.1002/jgf2.367
 14. Tajima K, Tsuchiya M, Ishikawa T, Obara T, Mano N. Real-world anticancer medications for reproductive-age women with breast cancer by using a claims database in Japan. *Future Oncol Lond Engl.* 2021;17(15):1907-1921. doi:10.2217/fon-2020-1053
 15. Fitzpatrick D, Pirie K, Reeves G, Green J, Beral V. Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: A UK nested case-control study and meta-analysis. *PLoS Med.* 2023;20(3):e1004188. doi:10.1371/journal.pmed.1004188
 16. Delgado-Rodríguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health.* 2004;58(8):635-641. doi:10.1136/jech.2003.008466
 17. Johnson ES, Bartman BA, Briesacher BA, et al. The incident user design in comparative effectiveness research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(1):1-6. doi:10.1002/pds.3334
 18. Roberts AW, Dusetzina SB, Farley JF. Revisiting the washout period in the incident user study design: why 6-12 months may not be sufficient. *J Comp Eff Res.*

- 2015;4(1):27-35. doi:10.2217/cer.14.53
19. Sato I, Yagata H, Ohashi Y. The accuracy of Japanese claims data in identifying breast cancer cases. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(1):53-57. doi:10.1248/bpb.b14-00543
20. Goldstein L, Langholz B. Asymptotic Theory for Nested Case-Control Sampling in the Cox Regression Model. *Ann Stat.* 1992;20(4):1903-1928. doi:10.1214/aos/1176348895
21. Breslow NE, Lubin JH, Marek P, Langholz B. Multiplicative Models and Cohort Analysis. *J Am Stat Assoc.* Published online March 1, 1983. Accessed October 26, 2023. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.1983.10477915>
22. Suissa S, Dell’Aniello S, Vahey S, Renoux C. Time-window Bias in Case-control Studies: Statins and Lung Cancer. *Epidemiology.* 2011;22(2):228. doi:10.1097/EDE.0b013e3182093a0f
23. Ishikawa T, Obara T, Nishigori H, et al. Development of algorithms to determine the onset of pregnancy and delivery date using health care administrative data in a university hospital in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(7):751-762. doi:10.1002/pds.4444
24. Mansournia MA, Poole C. Case-control matching on confounders revisited. *Eur J Epidemiol.* Published online September 14, 2023. doi:10.1007/s10654-023-01046-9