

重篤な有害事象を速く検出するためのシグナル検出法の検討

大 森 崇*

A study of speedier signal detection for serious adverse events

Takashi Omori

近年, 市場での医薬品の有害事象報告のデータベースから副作用の疑われる医薬品を, 客観的な指標に基づき見つけだすシグナル検出という方法が注目され, 安全性監視のための一つのツールとして使用されている. 一般に有害事象が未知で重篤である場合には, シグナルの検出は速いほど望ましいと思われる. しかしこのような観点からシグナル検出方の検討は行われてこなかった. そこで, 有害事象が重篤な場合にはより速くシグナルが検出できるように, ベイズ流のアプローチを用いた検出の指標を構成し, シミュレーション研究によって既存の方法と比較した. 検討した方法は重篤ではない場合には既存の方法と同程度の能力であり, 重篤な場合にはより早く検出できる方法であることを確認した.

When a marketed drug has some suspicions for unknown adverse events (AE), we want to detect it as a signal for its evaluation. In practice, if the AE is serious, speedier detection might be more desirable than the detection by evidence with accumulation of the number of events. Though recently, some statistical methods have been proposed to detect the signal from a database of spontaneous reports, seriousness has not been incorporated in these. We developed a simple Bayesian method for signal detection taking account of seriousness, and compared to an existing method (BCPNN; the Bayesian confidence proportional neural network). When the true reporting ratio (TRR) was set to 1, results for both methods were similar. On the other hand, when the TRR was set to 2 and 3, the proposed method, when applied to a serious AE, was speedier than that when applied to a non-serious AE, and the BCPNN.

Key Words and Phrases: signal detection, serious adverse event, Bayesian method

1. はじめに

医薬品が承認されて市場に出る前には, 非臨床試験, 臨床試験などによりその有効性や安全性が確認される. しかし, 承認前に実施されるそれらの試験では規模や対象が限られているため, 完全な評価を行うことは不可能である. このため, 製造販売された後の医薬品の適正な使用方法を確立することを目的に, わが国では再審査制度および安全性定期報告, 再評価制度ならびに副作用・感染症報告制度から構成される Post-Marketing Surveillance (PMS) の制度が導入されている. 再審査制度および安全性定期報告では, 新医薬品等について製造販売承認後, 使用成績などに関する調査を行い, 有効性および安全性について再確認する. 再評価制度は, すでに承認された医薬品について品質, 有効性, 安全性を見直す制度である. 副作用・感染症制度は, 企業報告制度, WHO 国際モニタリング制度などを含んでいる. 企業報告制度では,

* 京都大学大学院医学研究科医療統計学分野, 〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町

企業は医薬品による有害事象を知ってから早期に報告をしなくてはならない。

再審査制度および安全性定期報告と再評価制度はある計画された時点で該当する医薬品の評価を行なうので、時間計画的に医薬品を監視する方法といえる。一方、副作用・感染症報告制度は、安全性が懸念されるような事態が生じた時点で問題が把握できる制度であるので、市場の医薬品の状態を監視するという側面がある。

近年、医療機関・薬局から報告される有害事象の報告を集めてデータベースを作成し、副作用の疑いのある医薬品をみつける方法が各国の規制当局などで用いられるようになってきた。この方法はシグナル検出と呼ばれている。このような方法が注目されている理由は、報告を受ける側にとって膨大な数の報告を処理する必要が生じているためであること、シグナル検出の指標の計算により客観的な評価が行えることがあげられる。

現在までに、シグナル検出のためのさまざまな手法が提案されている。その基本的な原理は、医薬品と有害事象から構成される 2×2 分割表の各セルの頻度を用いて関連の指標を計算し、この値が大きいことでシグナルと判断するというものである（例えば、van Puijenbroek ら (2003), Bata ら (2002), Szarfman ら (2002)）。シグナル検出は医薬品の状態を監視することを目的に用いられるであろうから、検出の速さは個々の方法の性能を評価する上で重要な要素だと思われるが、多くの研究はあまりその点が重視されていないようである。

Szarfman ら (2002) は、米国の Food and Drug Administration (FDA) の自発報告のデータベースを用いてシグナル検出の方法と過去に行われていた方法との比較を行った。この結果、過去の方法の判断に比べシグナル検出の方法では速く検出できることが多かった。しかしながら、一方ではシグナル検出の方が過去の方法に比べて遅かった有害事象もあり、それらの多くは重篤な有害事象であった。これはおそらくシグナル検出の方法が精度よく安定した推定値を得るためにそれなりのデータの量（報告数）が必要となることに起因していると思われる。しかし、安定した検出を得るという理由から多くの報告数を求めることが、重篤な有害事象のように報告数が少なくても早期に行動をとらなくてはならないような場合に適しているであろうか。

本稿では、報告された有害事象が重篤である場合により速くシグナルを検出する方法を構築することを目的とする。主観確率を用いたベイズ統計学の利用が一つの方法であると思われる。そこで、ここではベイズ統計学のアプローチによりシグナル検出の指標を構成し、その性能を検討することにする。

第2節では、シグナル検出の原理を解説するとともに、シグナル検出によって重篤な有害事象を検出するための方法を構築する。そして、その方法の性能を評価するためのシミュレーション研究の方法を記述する。第3節ではシミュレーションの結果を示す。第4節では、検討する方法とシグナル検出のあり方について議論を行う。

2. 方 法

2.1 シグナル検出の原理

はじめに想定するデータを説明する。得られるデータは個々の医薬品における何らかの有害事象の報告であり、各報告は医薬品名と有害事象名が記載されている。データベースにはこのような報告が蓄積され、 I 個の医薬品と J 個の有害事象名からなる $I \times J$ の分割表の形をしているとする。

今、特定の医薬品が特定の有害事象を多く引き起こす傾向があるのではないかということに興味があるとしよう。このとき、先の $I \times J$ の分割表を、医薬品が対象としている医薬品であるか否か、また有害事象が対象としている有害事象であるか否かの 2×2 の分割表に要約する

ことができる (表 1). 表 1 における $x_{11}, x_{21}, x_{21}, x_{22}$ はシグナル検出の指標を計算する時点で報告されている頻度を表している. シグナル検出の方法は基本的にはこの分割表に基づいて行われる.

シグナルを検出する指標として, いくつかの方法が提案されている. Proportional Reporting Ratio (PRR) は, 対象としている有害事象の報告割合の比として定義される. つまり,

$$PRR = \frac{x_{11}/(x_{11}+x_{12})}{x_{21}/(x_{21}+x_{22})} \quad (1)$$

である (Evans (2001)). 通常, データベースに含まれる医薬品の数はかなり多いので, 対象とする医薬品の報告度数は全体に比べるととても小さい. このため, PRR は以下のように計算される場合もある.

$$PRR = \frac{x_{11}/(x_{11}+x_{12})}{(x_{11}+x_{21})/N} = \frac{x_{11}/N}{(x_{11}+x_{21})/N \times (x_{11}+x_{12})/N} \quad (2)$$

Beta (1998) は, $x_{11}, (x_{11}, x_{21}), (x_{11}, x_{12})$ がそれぞれ二項分布に従うとして, それぞれの二項分布の割合のパラメータ $p_{x_{11}}, p_{(x_{11}+x_{21})}, p_{(x_{11}+x_{12})}$ で (2) 式の PRR を表したものに対数をとった指標 (IC) を提案した.

$$IC = \log_2 \frac{p_{x_{11}}}{p_{(x_{11}+x_{21})} \times p_{(x_{11}+x_{12})}} \quad (3)$$

この方法は Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) と呼ばれており, 現在 World Health Organization (WHO) の Uppsala Monitoring Center で用いられている. BCPNN ではパラメータがベイズ流に推定される. その事前分布には無情報事前分布を持つように構成されている (Gould, 2003).

指標としては PRR の他に, 報告オッズ比 (ROR) も指標として提案されている (例えば van Puijenbroek ら (2003) 参照).

$$ROR = \frac{x_{11} \times x_{22}}{x_{12} \times x_{21}} \quad (4)$$

この他にもいくつかの方法が提案されているが (van Puijenbroek ら (2002)), 主に用いられているのは PRR や ROR と BCPNN のようなそれらの変法である. PRR や ROR の検出の基準としては, 指標の信頼区間の下限 (BCPNN ではベイズ区間の下限) が特定の値を超えた場合であったり, 指標が特定の値となりかつ報告数が一定数以上ある場合であったりする.

Rothman (2004) は, PRR と ROR について議論をしている. 彼は表 1 に示されるようなデータはケースコントロール研究のような視点でとらえるべきであるので PRR よりも ROR が望ましいと述べている. 本研究でも ROR を用いて指標の構築を考えることにする.

表 1 医薬品と有害事象の 2×2 分割表

	対象となる有害事象	それ以外の有害事象	合計
対象となる医薬品	x_{11}	x_{12}	$x_{11} + x_{12}$
それ以外の医薬品	x_{21}	x_{22}	$x_{21} + x_{22}$
合計	$x_{11} + x_{21}$	$x_{12} + x_{22}$	N

2.2 検討する方法

上記のシグナル検出の指標は、いずれも興味のある薬剤と有害事象の有無で構成される 2×2 分割表からのみ算出されるので、特に重篤か否かということは考慮されていない。しかし、対象とする有害事象が重篤か否かはわかるので、少なくともこの定性的な情報は利用できるはずである。ここでは、先に述べたような状態を監視するという観点から重篤な有害事象は早く検出したいという要求に、重篤か否かという情報を利用することを考える。そこで、ベイズ統計学の枠組みでこの問題を考えることにし、重篤か否かという情報を異なる事前分布として反映させることにする。

表1のデータ $\mathbf{x} = (x_{11}, x_{12}, x_{21}, x_{22})$ がそれぞれパラメータ $\mathbf{p} = (p_{11}, p_{12}, p_{21}, p_{22})$ の多項分布に従っているとすると、つまり

$$\mathbf{x} | \mathbf{p} \sim \text{Multin}(N, \mathbf{p}) \quad (5)$$

とする。そして、パラメータ \mathbf{p} は、共役事前分布である超パラメータ $\boldsymbol{\alpha}^{(0)} = (\alpha_{11}^{(0)}, \alpha_{12}^{(0)}, \alpha_{21}^{(0)}, \alpha_{22}^{(0)})$ のディレクレ分布に従っているとすると、つまり

$$\mathbf{p} | \boldsymbol{\alpha}^{(0)} \sim \text{Dirichlet}(\boldsymbol{\alpha}^{(0)}) \quad (6)$$

とする。ベイズの定理により、パラメータ \mathbf{p} の事後分布は

$$\mathbf{p} | \mathbf{x}, \boldsymbol{\alpha}^{(0)} \sim \text{Dirichlet}(\boldsymbol{\alpha}) \quad (7)$$

ただし、 $\boldsymbol{\alpha} = (\alpha_{11}, \alpha_{12}, \alpha_{21}, \alpha_{22}) = (\alpha_{11}^{(0)} + x_{11}, \alpha_{12}^{(0)} + x_{12}, \alpha_{21}^{(0)} + x_{21}, \alpha_{22}^{(0)} + x_{22})$ となる。

今、シグナル検出の指標として ROR をデータではなくてパラメータで表現することにする。ここではこれを ϕ とすると

$$\phi = \frac{p_{11} \times p_{22}}{p_{12} \times p_{21}} \quad (8)$$

である。この指標の点推定値を $\hat{\phi}$ とすると、

$$\hat{\phi} = \frac{\alpha_{11} \times \alpha_{22}}{\alpha_{12} \times \alpha_{21}} = \frac{(x_{11} + \alpha_{11}^{(0)}) \times (x_{22} + \alpha_{22}^{(0)})}{(x_{12} + \alpha_{12}^{(0)}) \times (x_{21} + \alpha_{21}^{(0)})}$$

として得ることができる。 $\hat{\phi}$ の分布は (8) のサンプリングにより求めることができるが、データが多い場合には以下の近似式 (Lindley, 1964) を用いることができるであろう。

$$\ln(\phi) \sim N\left(\ln(\alpha_{11}) - \ln(\alpha_{12}) - \ln(\alpha_{21}) - \ln(\alpha_{22}), \frac{1}{\alpha_{11}} + \frac{1}{\alpha_{12}} + \frac{1}{\alpha_{21}} + \frac{1}{\alpha_{22}}\right) \quad (9)$$

この方法を用いるには、超パラメータ $\boldsymbol{\alpha}^{(0)} = (\alpha_{11}^{(0)}, \alpha_{12}^{(0)}, \alpha_{21}^{(0)}, \alpha_{22}^{(0)})$ の値を決める必要がある。ここでは、対象としている医薬品が重篤か否かでこの値を変えることにする。もし、対象としている医薬品が重篤ではない場合には、従来のシグナル検出の方法と同程度の性能を有することになると、事前分布は無情報事前分布を用いることが望ましいであろう。よく用いられる無情報事前分布として $\alpha_{11}^{(0)} = \alpha_{12}^{(0)} = \alpha_{21}^{(0)} = \alpha_{22}^{(0)} = 0$ または 1 がある (Gelman ら (2004))。もしも 0 とすれば $\hat{\phi}$ は (4) と一致する。しかし、分割表のセル度数が小さいときに (4) で計算されるオッズ比にはバイアスが生じることが知られている。本研究では検出の速さを扱いたいので、報告数の少ないところで検出できるかどうかを検討の対象となる。このような状況でバイアスを改善する方法として、

$$\frac{(x_{11}+0.5) \times (x_{22}+0.5)}{(x_{12}+0.5) \times (x_{21}+0.5)}$$

がよく用いられている (Jewell, 2004). これは $\alpha_{11}^{(0)} = \alpha_{12}^{(0)} = \alpha_{21}^{(0)} = \alpha_{22}^{(0)} = 0.5$ としたときの $\hat{\phi}$ に一致するので, 有害事象が重篤ではない場合にはこれを用いることにする.

次に対象とする報告が重篤の場合を考える. 得られる情報は重篤か否かということだけなので, これ以上の情報がなく, 4つのパラメータを決めることはできない. ここでは, 単純な設定として $\alpha_{12}^{(0)} = \alpha_{21}^{(0)} = \alpha_{22}^{(0)} = 0.5$ とし, 残りのパラメータである $\alpha_{11}^{(0)}$ を 0.5 よりも大きな値に変えることにする. この処置はかなり恣意的であるが, 相対的に α_{11} が大きくなるので, 結果として報告数の少ないところでは $\hat{\phi}$ の値を大きくすることになる. これらの値をいくつに設定すべきかは検討が必要である.

対象とする薬剤の報告が十分集まれば, $\alpha^{(0)} = (\alpha_{11}^{(0)}, \alpha_{12}^{(0)}, \alpha_{21}^{(0)}, \alpha_{22}^{(0)})$ の効果は相対的に小さくなるので, (4) 式に近づくことになる.

2.3 シミュレーションによる性能の評価

他の指標に比べて検討する方法の検出の速さがどの程度か, 検出は安定性しているのかを調べる目的で, 有害事象が重篤である場合とそうではない場合についてシミュレーションを行った.

比較対照の方法と検討する方法の事前分布のパラメータの値

比較する対照とする指標として, 計算の容易さと実際に使用されている指標という点から BCPNN を用いることにした. 検討する方法の事前分布のパラメータ $\alpha_{11}^{(0)}$ の値は, 0.5, 1, 2, 3 とした. 0.5 の場合が重篤ではない場合に相当することになる.

検出基準

検出の基準は, 検討する方法では (8) 式の 95% ベイズ区間を下限が 2 を越えた場合とし, BCPNN では 2^c の 95% ベイズ区間の下限が 2 を越えた場合とした. Gould (2003) は BCPNN の正確な区間の計算方法を与えており, ここではその計算法を採用した. 検討する方法のベイズ区間は, 対象としている医薬品の対象としている有害事象の報告数が 10 を満たない場合は事後分布の 100,000 回のサンプリングにより算出したが, それ以降は (9) 式の近似式を用いた.

シミュレーション条件

シミュレーション条件は以下のとおりである. はじめの時点で対象となる医薬品の報告は 0 であるとした. 医薬品対象とする医薬品の使用患者数を 5,000,000 人, その他の医薬品の使用患者数を 500,000,000 人と想定した. このうち実際に有害事象が生じかつ報告される割合は, 対象とする医薬品で対象とする有害事象に関しては 0.00002, 0.000025, 0.00004, 0.00006, その他の医薬品の対象とする有害事象については 0.00002, 対象とする医薬品とその他の医薬品におけるその他の有害事象に関してはそれぞれ 0.0002 とした. つまり真の報告割合の比がそれぞれ 1, 1.25, 2, 3 となるように設定した.

その他の医薬品については, すでにデータベースに多くの報告があるであろうから, 使用者数と真の報告割合をパラメータとする二項乱数を発生させ, これをはじめにデータベースに含まれる人数とした. 次に, 上記の報告割合に基づきランダムに 2×2 の分割表のいずれかのセルに報告割合に基づく乱数を発生させた. そして, 対象となる医薬品の対象となる有害事象の報告が報告されるたびにその時点での分割表が作成されるようにして, その都度シグナル検出の指標を計算した. この試行を 1,000 回繰り返した.

評価の方法

速さの評価は以下のように行うことにする。上記の条件でシミュレーションを行った場合、対象とする医薬品について、例えば対象とする有害事象の報告割合が0.00004の場合、1回の試行で、報告される回数は、 $0.00004 \times 5,000,000 = 200$ 回程度が期待される。各回について指標を算出して、最初に基準値を超えたのは何報告目であるのかで評価することにした。

シグナルの検出では、一度基準値を超えてしまえばシグナルと判定されることになるので、指標が安定していることも重要であろう。検討する方法では少ない報告のところで検出を試みようとしているので指標が不安定になると思われる。そこでこれがどの程度になるのかを、各回の試行で得られる検出指標の変動係数を求めることにした。

3. 結 果

図1はシミュレーションのある1回の試行の結果例である（真の報告割合の比が3の場合）。横軸は対象とする医薬品の対象とする有害事象を検出したときまでに集められた15報告までの報告数であり、縦軸は 2^c と $\alpha_{11}^{(0)}$ の値を0.5, 1, 2, 3と変えたときの $\hat{\phi}$ 、そしてそれらの95%ベイズ区間である。4本の線は破線がBCPNN、実線が検討する方法を示している。検討する方法では線が太くなるにしたがって、 $\alpha_{11}^{(0)}$ の値は0.5, 1, 2, 3と大きくなることを意味している。

この図から事前分布の影響として $\alpha_{11}^{(0)}$ の値が大きいほど、指標は不安定になることがわかる。また、報告度数が増すに従い指標は安定してくることがわかる。

図2のa) からd) は、真の報告割合別に、対象とする医薬品の対象とする有害事象を検出したときまでに集められた報告数を横軸に、 Kaplan-Meier法で求めた累積分布を縦軸に示している。図中で○印は、発生した乱数の範囲でその試行の最後までに検出できずに打ち切りになっていることを示している。表2はKaplan-Meier法により求めた真の報告割合比におけるそれぞれの方法の最終的な検出割合(%)を示している。真の報告割合比が1のとき

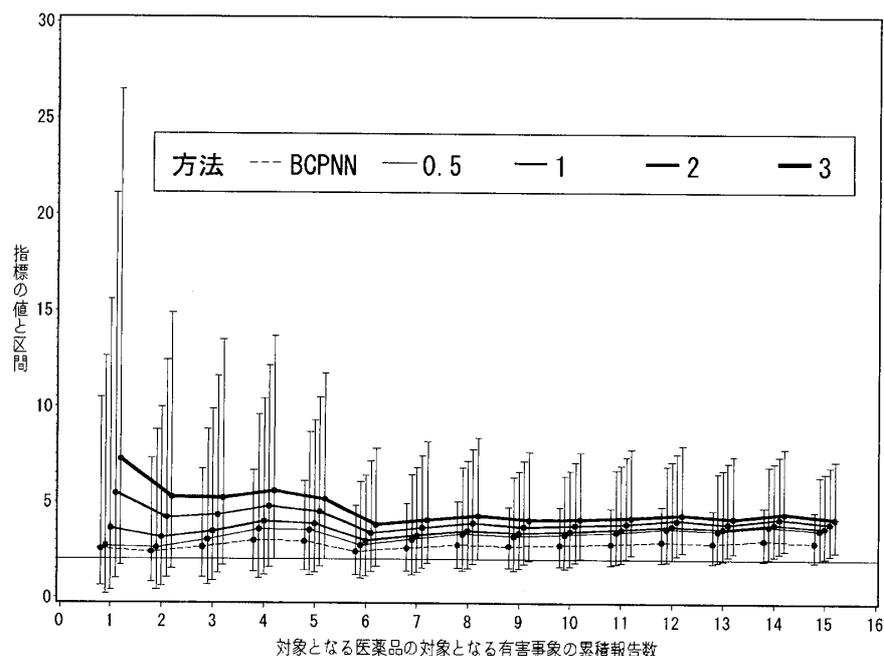


図1 各指標の値と95%ベイズ区間
真の報告割合比が3のときのある1回の試行結果

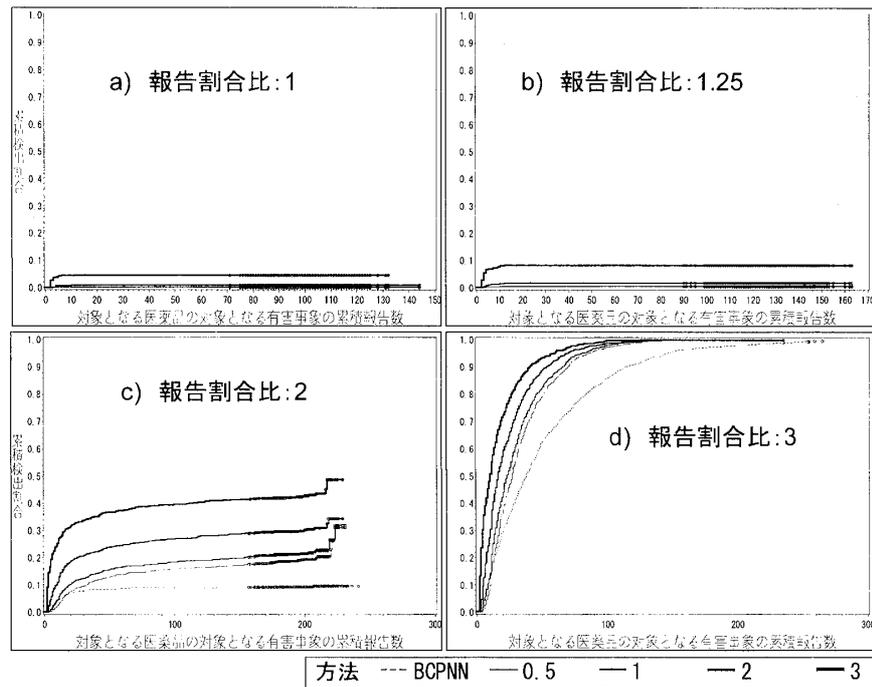


図2 報告数と累積検出割合

表2 真の報告割合別のシグナルの検出割合 (%)
(カプラン・マイヤー法による)

真の報告割合	BCPNN	提案法の $\alpha_{11}^{(0)}$			
		0.5	1	2	3
1	0.3	0.0	0.2	0.9	4.5
1.25	0.4	0.4	0.5	1.8	8.2
2	9.5	9.5	31.1	34.4	48.7
3	99.5	99.9	99.9	99.9	99.9

この検出割合は偽検出を意味することになる。

図2および表2から $\alpha_{11}^{(0)}$ が3としたときに検出は速くなるが、偽検出の割合も増えていることがわかる。このシミュレーション結果では最終的に4.5%の偽検出となっており、それは初期に検出されている。真の報告割合が1.25のときには、この設定では $\alpha_{11}^{(0)}$ が3以外ではほとんど検出できていない。このことは、対象とする医薬品の有害事象の発生割合がわずかに高い程度では、なかなか検出できないということが言えるであろう。真の報告割合が2のときには検討する方法が $\alpha_{11}^{(0)}$ の大きさに依存して速く検出できている。しかし、そうであっても150から200程度の報告が集まっても、ここで設定した範囲の報告数ではシグナルとして検出される確率は50%以下となっている。真の報告割合が3のときには、すべての方法で検出できたが、検討する方法では30報告数で60%以上程度の検出確率を得ることができている。一方BCPNNで60%を得るには40報告程度が必要となり検出は遅れていることが分かる。

表3は各試行において得られた指標の変動係数の平均値を示している。予想されるように $\alpha_{11}^{(0)}$ の値が大きくなるほど変動係数の値は大きくなり、不安定である。 $\alpha_{11}^{(0)}=0.5$ とした場合でも、検討する方法の方がBCPNNに比べて若干この値は大きくなっている。真の報告割合が小さいほどこの値が大きくなる傾向があるが、これは、その場合には対象とする医薬品の対

表3 各試行のシグナル検出指標の変動係数(%) (100回の平均値)

真の報告割合	BCPNN	提案法の $\alpha_{11}^{(0)}$			
		0.5	1	2	3
1	15.2	17.0	19.9	26.9	34.4
1.25	12.7	14.5	16.2	21.3	27.1
2	9.7	11.8	12.4	15.2	18.9
3	7.5	9.7	9.6	10.6	12.7

象となる有害事象の期待報告度数が小さいことにより、報告数があまり蓄積されず指標が安定していない部分が強く反映されているからであろう。

全体としては、 $\alpha_{11}^{(0)}=0.5$ のときには真の報告割合が1, 1.25程度ならばBCPNNと同じくらいの性能であり、真の報告割合が2, 3のときには検討する方法の方が速めの検出ができるようであった。 $\alpha_{11}^{(0)}$ の値を1, 2, 3としたときには、値が増加するに従い速く検出ができることが確認できた。

4. 議 論

本稿では、有害事象の報告により構成されるデータベースから、シグナルを検出するための方法について論じた。筆者は、副作用報告というは状態監視という観点から医薬品の安全性を監視するという制度であると考えている。この観点からするとシグナルに対する検出の速さが問題となる。そのような視点から本稿で行ったような検討の研究は十分には行われてはこなかった。

本検討では、重篤な有害事象は速く検出するという方針で、ベイズ統計学の方法により指標を構成した。このようなアプローチを採用しなくても、重篤な有害事象の場合には検出の基準値を変えるなどの方法も考えられる。しかし、そのようなことを行うと適当な報告数が集まった後の偽検出も増えてしまうであろう。一方、ベイズ流のアプローチではデータが蓄積されれば事前の分布の影響が少なくなるので、一律に感度を上げることはない。つまり、報告数が少ない場合にはなるべく疑うようにするという方針を表現しているといえる。このことは、Szarfmanら(2002)の検討で、シグナル検出法が重篤な有害事象の検出が既存の方法に比べて遅かった点を改善していることになるであろう。

本稿での考えている状況は、事象を系列で捉え、ある時点で事前に定めた基準値を超えるか否かを判定するということである。これはSequential probability ratio test (SPRT)で扱われる状況と似ている。現に、最近では安全性評価にSPRTを利用するという提案もなされている(Griggら(2003), Spiegelhalterら(2003), Davisら(2005))。しかし、安全性評価にSPRTを用いる場合には、帰無仮説をどのように設定するかという点が実用上の問題となる。Evans(2004)は、SPRTとPRRの関係についてわかりやすい解説をしている。

本稿では、方法の性能を把握するために特定の状況を想定したシミュレーションを行っているが、現実の有害事象の報告のデータはより複雑である。実際の状況の難しさは、渡邊ら(2004)が詳細に解説している。難しさの一つは、自発的な有害事象の報告を集めたデータベースを用いていることによっている。このようなデータベースによる安全性評価の限界は、計算している指標が疫学研究で用いられているリスク比やオッズ比とは異なることである。有害事象が生じて報告がされないことがあるので個々のリスクの正確な分母の数はわからないだけでなく、意図的であろうとなかろうと特定の医薬品についての報告が多くなされるなどのこと

が生じた場合には指標の値は当然偏ることになるからである。このようなデータベースから得られる指標からわかることは効果ではなくシグナルであり、シグナルを検出した後には副作用であるかどうかを評価する段階が必要となる。

本稿で用いた方法は、重篤な有害事象とそうではない有害事象との区別を行っている。しかし、重篤か否かに限らなくても、疑いをもつべきものを早期に検出するということが必要な場合にはこの考え方が適用できる。例えば、添付文書に反映されていない有害事象とそうでない有害事象とすることや、未知の有害事象か既知の有害事象かというような場合にも適用できるであろう。

本研究の限界はいくつかある。一つは事前分布のパラメータを設定するための情報がないことである。検討した方法では、単純にパラメータの1つの値を変えただけであるが、これについての適切な理由はない。また、現実とその値としてどの程度の大きさが望ましいのかはこの検討では十分には明らかにはできなかった。実際にこの方法を用いる場合には何らかの指針が必要になると思われるが、検討したパラメータが早く検出したいという意図の強さを表す以外の意味を示すことはできていない。限界のもう一点は検討の範囲である。シミュレーションの設定が、どの程度現実の実態を反映させているのかが明確ではない。現実には、ある有害事象が生じてそれが報告される割合は医薬品と有害事象の種類に影響されるであろう。それがどの程度かを定めるのは難しく、実態を把握することは困難である。本検討ではわずか1つ結果を報告しているが、探索的に行なった規模の小さな検討（結果は表示していない）では、検出割合は有害事象が生じてかつ報告される割合により大きく変わることがわかった。従って、本検討が示した結果はあくまでも設定に依存することになる。しかしながら、 $\alpha_{11}^{(0)}$ の値が増加するにつれて、報告数の少ない初期の時点での検出割合は大きくなることには変わりはない。

本稿で検討した方法は、重篤な有害事象は重篤でない有害事象に比べて早く検出するという方法である。重篤ではない場合には従来の方法と同程度の性能で検出できることになる。このことは、検討した方法が、対象としている有害事象が重篤な場合には早く検出できるように偏った推定を行なっていることにほかならない。しかしながら、そのような方針こそが、製造販売前の承認の段階の限られたデータではチェックできなかった重篤な有害事象についてシグナルを検出するというところに求められていることなのではないだろうか。

謝辞

論文の不備のご指摘と貴重なご意見をいただきました査読者に感謝いたします。なお、本研究は科学研究費補助金基盤研究（A）No. 16200022の助成により実施された。

参 考 文 献

- Bate, A., Lindquist, M., Edwards, I. R., Olsson, S., Orre, R., Lansner, A., De Freitas, R. M. (1998). A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation, *European Journal of Clinical Pharmacology*, **54**, 315-321.
- Bate, A., Lindquist, M., Edwards, I. R. and Orre, R. (2002). A data mining approach for signal detection and analysis, *Drug Safety*, **25**, 393-397.
- Davis, R. L., Kolczak, M., Lewis, E., Nordin, J., Goodman, M., Shay, D. K., Platt, R., Black, S., Shinefield, H. and Chen, R. T. (2005). Active surveillance of vaccine safety: A system to detect early signs of adverse events, *Epidemiology*, **16**, 336-341.
- Evans, S. J. W. (2004). Statistics: Analysis and presentation of safety data, in *Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions* (5th. Ed.), edited by J. Talbot and P. Waller, 301-328.
- Evance, S. J. W., Waller, P. C. and Davis, S. (2001). Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **10**, 483-486.

- Gelman, A., Carin, J. B., Stern, H. S. and Rubin, D. B. (2004). *Bayesian Data Analysis* (2nd. Ed.), Chapman & Hall/CR.
- Gould, A. L. (2003). Practical pharmacovigilance analysis strategies, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **12**, 559-574.
- Grigg, O. A., Farewell, V. T. and Spiegelhalter, D. J. (2003). *Statistical Methods in Medical Research*, **12**, 147-170.
- Jewell, N. P. (2004). *Statistics for Epidemiology*, Chapman & Hall/CR.
- Lee, P. M. (2004). *Bayesian Statistics, An Introduction* (3rd. Ed.), Oxford University Press Inc.
- Lindley, D. V. (1964). The Bayesian analysis of contingency tables, *The Annals of Mathematical Statistics*, **35**, 1622-1643.
- Rothman, K. J., Lanes, S. and Sacks, S. T. (2004). The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **13**, 519-523.
- Szarfman, A., Machado, S. G. and O'Neill, R. T. (2002). Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database, *Drug Safety*, **25**, 381-392.
- Spiegelhalter, D., Grigg, O., Kinsman, R. and Treasure, T. (2003). Risk-adjusted sequential probability ratio tests: applications to Bristol, Shipman and adult cardiac surgery, *International Journal for Quality in Health Care*, **15**, 7-13.
- van Puijenbroek E. P., Bate, A., Leufkens, H. G. M., Lindquist, M., Orre, R. and Egberts A. C. G. (2002). A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **11**, 3-10.
- 渡邊裕之, 松下泰之, 渡辺 篤, 前田敏郎, 温井一彦, 小川嘉正, 澤 淳悟, 前田 博 (2004). 重要な安全性情報を早期に検出する仕組み, *計量生物学*, **25**, 37-60.