

博士論文

医薬品有害事象自発報告における報告時点を考慮した
統計解析モデルの構築

本論文は静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府博士論文である

2016年1月

静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府薬科学専攻
博士後期課程 医薬品情報解析学講座

成島 大智

The construction of the statistical models including
time point in spontaneous adverse drug event reports

January 2016

Daichi Narushima

略語表

本論文中に用いた略語は以下の通りである。

AIC	Akaike's information criterion
BCPNN	Bayesian confidence propagation neural network
CI	Confidence interval
DPA	Disproportionality analysis
DPP-4	Dipeptidyl peptidase 4
EMA	European Medicines Agency
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
FDA	Food and Drug Administration
GLM	Generalized linear model
GLMM	Generalized linear mixed model
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
HLT	MedDRA High Level Term
JADER	Japanese Adverse Drug Event Report database
MCMC	Markov chain Monte Carlo
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MGPS	Multi-item gamma Poisson shrinker
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PT	MedDRA Preferred Term
ROR	Reporting odds ratio
SOC	System Organ Class
WAIC	Widely applicable information criterion
WHO	World Health Organization

目次

緒論	1
第 1 章 一般化線形混合効果モデルによる有害事象自発報告の解析	4
第 1 節 背景	4
第 2 節 方法	5
1.2-1 解析用データベースの構築	5
1.2-2 統計解析	5
第 3 節 結果	6
1.3-1 解析対象期間における症例報告	6
1.3-2 インクレチン関連薬の統計解析	7
1.3-3 AIC によるモデル比較	8
第 4 節 考察	13
第 2 章 階層ベイズモデルによる有害事象自発報告の解析	15
第 1 節 背景	15
第 2 節 方法	16
2.2-1 解析用データベースの構築	16
2.2-2 統計解析	16
第 3 節 結果	19
2.3-1 解析対象期間における症例報告	19
2.3-2 Bayes factor と Fisher の正確確率検定の比較	21
2.3-3 ハイパーパラメータの事後分布	22
2.3-4 WAIC によるモデル比較	22
第 4 節 考察	27
総括	29

謝辭	31
引用文献	32

緒論

医薬品有害事象の自発報告システムは、医薬品との関連が疑われる有害事象の情報を受動的に集積するシステムであり、その情報は医療従事者や製薬企業、消費者等から報告される¹⁾。ここで集積される自発報告は、未知の副作用の検出に利用され、「医薬品の有害な作用または医薬品に関連する諸問題の検出、評価、理解及び予防に関する科学と活動」として定義される、**pharmacovigilance**（医薬品安全性監視）^{2,3)}において、重要で不可欠な役割を担っている。この自発報告システムの多くは、規制当局や保健機関によって管理されており、有名なものとして、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration; FDA）の FDA Adverse Event Reporting System（FAERS）⁴⁾ や世界保健機関（World Health Organization; WHO）の VigiBase⁵⁾ がある。FAERS を含む一部の自発報告システムでは、集積されたデータが公開されており、一般の研究者や技術者からもアクセスしやすい環境がある。このため、ヒトの集団における薬物使用を研究対象とする薬剤疫学の分野において、自発報告は有用なデータソースとなっている。

本国においては、医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA）が、国内の有害事象自発報告データ「医薬品副作用データベース（Japanese Adverse Drug Event Report database; JADER）」⁶⁾ を公開している。JADER は、PMDA が受理した副作用が疑われる症例報告のデータセットであり、報告全体に占める医療従事者からの報告の割合が大きく、消費者や弁護士からの報告の割合が大きい FAERS と比較すると、医学的な裏付けのある症例が多く含まれている⁷⁾。こうした自発報告データの解析は、PMDA の市販後安全対策業務に導入されており、安全性シグナルの検出に活用されている⁸⁾。将来的には、医療情報データベースやナショナルクレームデータベースといった、自発報告以外の新しいデータソースの活用も想定されているが、JADER はそれらが整備される前に利用できる予習用のデータとしても期待されている⁹⁾。

JADER データセットは、「症例一覧」、「医薬品情報」、「副作用情報」、「原疾患」の4つのテーブルから構成され、「症例一覧テーブル」は年齢や性別、報告四半期といった報告症例に関する一般的な情報、「医薬品情報テーブル」は症例で使用されていた医薬品に関する情報、「副作用情報テーブル」は医薬品副作用が疑われる有害事象に関する情報、「原疾患テーブル」は症例の有する原疾患の情報を記録している。これらは、識別番号でテーブルを紐付ける関係モデルとなっており、データセットを基にしたリレーショナルデータベースの構築も容易であるため、データの利用率は高い。しかしながら、報告時に収集されなかった情報が欠損として現れる等、不完全な情報も多く、解析に投入できるデータは実質一部の項目に限定される。多変量解析を実施する場合には、この制約

によって選択できる変数の種類が制限されるが、一般的な安全性シグナル検出の場合では、医薬品と有害事象の項目のみが利用されるため¹⁰⁾、問題になることは少ない。

JADERのような自発報告システムを用いた研究は、他の臨床研究手法と比較して、大規模な人口をカバーできるという優位性を持つが、一方で、データコレクションの段階で調整できない、報告バイアスが存在する。それ故に、有害事象自発報告の統計解析では、解析手法の検討は必須となる。現在、主流となっているのは、医薬品と有害事象の2x2分割表を使用して頻度を解析する、**disproportionality analysis (DPA)**^{11,12)}と呼ばれる解析手法である。仮説検定手法として広く用いられる χ^2 検定やFisherの正確確率検定も、このDPAに分類されるが、自発報告の解析では、規制当局の安全性シグナル検出で採用されている**reporting odds ratio (ROR)**¹³⁾、**multi-item gamma Poisson shrinker (MGPS)**¹⁴⁾、**Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN)**¹⁵⁾といったDPA手法を使用した例が多く見られる。DPAは、自発報告の解析において一般的な手法であるが、データを2次元に削減、即ち1つの医薬品と1つの有害事象のみに限定し、交絡を考慮しないため、臨床上重要な情報を見落とし得る、という欠点を持つ¹⁾。単純には、層別化によって交絡を制御することは可能であるが、多数の交絡要因が存在する場合、これは適切な手段ではない¹⁶⁾。

高次元のデータを扱う多変量の解析手法を使用した場合、次元を制限するというDPAの欠点を回避することは可能である。医薬品有害事象の解析では、性別や年齢、症状、医薬品併用といった、多くタイプの交絡要因が存在するため、そのような手法は特に有用である。自発報告に適用される多変量の解析手法としては主に、**logistic**回帰と教師なし機械学習の手法が挙げられる^{1,16)}。**logistic**回帰モデルは、一般化線形モデル(**generalized linear model; GLM**)の一種で、離散値の目的変数を持つ回帰モデルである。自発報告の解析では、一般に、特定の有害事象の報告有無が目的変数に設定され、観測された共変量が説明変数に設定される。ここから求められるモデルの回帰係数は、**log odds ratio**となり、目的変数と説明変数の関連の強さを表現する¹⁷⁾。標準的な回帰モデルの場合、説明変数の数は、**overfitting**を避けるため、少数に絞られるが、**Lasso**のような正則化手法を用いれば、1万以上の説明変数を投入することも可能である¹⁷⁾。**logistic**回帰に対して、教師なし機械学習は、教師データを与えない様々な学習手法の総称である。自発報告の解析に用いる学習手法としては、**association rule mining**¹⁸⁾やクラスタリング¹⁹⁾を応用した手法が提案されている。多変量の解析手法、特に**logistic**回帰に基づく手法は、高いパフォーマンスが認められており、与えられた感度の下でDPAより高い特異度を示すといったベンチマーク結果も報告されている²⁰⁾。

医薬品安全性研究において、**logistic**回帰を始めとする統計モデリング手法の洗練は、解析精度を向上させ、より精確な**pharmacovigilance**の実現に貢献すると考

えられる。この観点から、本研究では、有害事象自発報告データの解析に汎用可能な、高精度の統計解析手法の提案を目的とし、logistic 回帰をベースとした、報告時点を考慮する統計モデルと、その解析系の構築を試みた。自発報告の報告パターンは、時間によって変化することが知られているが、報告時点のモデリングは、そうした変化から生じるバイアスの調整に有効である²¹⁾。また、自発報告における報告時点は、全ての報告が保持する情報であるため、これを扱うモデルは適用可能範囲が広く、汎用性が高い。

第1章では、一般化線形混合効果モデル (generalized linear mixed model; GLMM) により、報告時点を変量効果として扱う統計モデルをデザインした。GLMM は、GLM を拡張した統計モデルで、通常の固定効果に加えて変量効果を含み、これによって不均質なデータのモデリングを可能にする。本研究では、報告時点を変量効果として扱うため、GLMM である混合効果 logistic 回帰モデル、即ち、変量効果を導入した logistic 回帰モデル²²⁾を採用して、医薬品と有害事象の関連を評価する統計モデルをデザインした。このモデルと Fisher の正確確率検定を用いて、糖尿病治療薬であるインクレチン関連薬の解析系を構築し、JADER のデータに適用して、有害事象リスクを評価した。更に、ここでデザインしたモデルを、情報量基準 AIC (Akaike's information criterion)²³⁾によって評価し、その妥当性を検討した。

第2章では、第1章で提案した変量効果のモデリングを更に検討するため、混合効果 logistic 回帰モデルを拡張した、階層ベイズモデルをデザインした。ベイズモデルにおけるパラメーター推定は、事後分布のサンプリングで実現され、複雑なモデリングにも対応する。ここでは、第1章の解析系をベイズ統計学の枠組みで再構築するため、Fisher の正確確率検定を 2x2 分割表から算出する Bayes factor²⁴⁾に置き換えた。また、この解析系は、統計モデルの評価に主眼を置くため、医薬品を限定せずに有害事象リスクを評価する系として構築し、JADER のデータに適用した。更に、デザインしたモデルを、情報量基準 WAIC (widely applicable information criterion)²⁵⁾によって評価し、その妥当性を検討した。

第1章 一般化線形混合効果モデルによる有害事象自発報告の解析

1.1 背景

インクレチンはインスリン分泌を促進する消化管ホルモンの総称である。インクレチンの作用機序に基づく血糖降下薬は、現在、2型糖尿病の薬物治療において広く用いられている。インクレチン関連薬には、インクレチン分解酵素 DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4) の阻害薬と、インクレチンの1つである GLP-1 (glucagon-like peptide 1) の受容体作動薬の、2種類が存在する。DPP-4 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬は、低血糖を起こさずに空腹時または食後の血糖降下作用を示し、また、体重増加や血圧低下を起こさないという長所を持つが²⁶⁾、一方で、膵臓障害リスクのような、安全性の懸念事項も存在する²⁶⁻²⁸⁾。FAERS の自発報告を解析したある研究は、他の医薬品と比較し、DPP-4 阻害薬シタグリプチン及び GLP-1 受容体作動薬エキセナチドが、odds ratio にして膵炎で6倍以上、膵癌で2倍以上のリスクを示していると報告した²⁹⁾。しかしながら、他の多くの臨床研究では、そうしたリスクのエビデンスは認めていない^{26,30)}。こうした状況を考慮し、米国 FDA と欧州医薬品庁 (European Medicines Agency; EMA) は、動物実験とヒト臨床試験の評価を多方面から実施したが、インクレチン関連薬と膵炎または膵癌との因果関係は、ここにおいても認められなかった³¹⁾。

インクレチン関連薬の膵臓障害リスクに関して、自発報告と臨床試験の結果は一致していないが、こうした状況を生む原因の1つとして考えられているのが、自発報告のバイアスである。FAERS におけるインクレチン関連薬のケースでは、膵臓障害リスクに関連する FDA アラートが報告数に強く影響しており、リスクの過大評価を招く“notoriety bias”が指摘されている³²⁾。この例のように、自発報告はメディアの評判のような外的要因からも影響を受け、報告パターンが時間と共に変化する^{21,33)}。こうした性質は、自発報告の統計モデリングに報告時点を組み込むインセンティブとなるが、著者の知る限り、そうしたモデリング研究は過去に報告されていない。

本章では、時間により異なる要因から生じるバイアスを排除し、精度の高い解析を実現する目的で、時点を変量効果として扱う混合効果 logistic 回帰モデルをデザインした。混合効果 logistic 回帰モデルは、GLM に変量効果を導入して拡張した GLMM の1つであり、その変量効果によってデータの不均質性を制御できる。GLMM は、近年の医学研究において2値またはカウントデータのモデリングに使用されるケースが増加しており³⁴⁾、注目されつつある手法の1つである。GLMM を自発報告に適用した研究としては、抗鬱薬と自殺の関連の解析に混合効果

Poisson 回帰モデルを適用した例があり、その研究では、医薬品クラスにおける個々の医薬品の逸脱を測る目的で GLMM が使用された³⁵⁾。一方、本研究では、時点の不均質性を変量効果として扱い、目的変数に有害事象の報告有無を設定するため、混合効果 logistic 回帰モデルをデザインした。このモデルと Fisher の正確確率検定から、インクレチン関連薬の有害事象リスクを評価する解析系を構築した。解析系は JADER のデータに適用し、情報量基準 AIC によりモデルを評価して、その妥当性を検討した。

1.2 方法

1.2-1 解析用データベースの構築

自発報告データは、PMDA の Web サイト (<https://www.pmda.go.jp/>) で 2015 年 7 月に公開された、353,988 例を含む JADER データセットを使用した。このデータセットと、ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA) の日本語版、MedDRA/J version 18.0³⁶⁾ からリレーショナルデータベースを構築した。ここで取り込んだ MedDRA は、MedDRA Preferred Term (PT) でコードされた JADER の有害事象を、高階層のグループで分類する際に使用した。データベース構築には、SQLite version 3.8³⁷⁾ を使用した。

解析期間は 2010 年 1 月から 2015 年 3 月とした。解析対象のインクレチン関連薬は、期間内に国内で承認されていた DPP-4 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬とし、一般名から医薬品を検索した。使用したデータセットから、DPP-4 阻害薬として、シタグリブチンリン酸塩水和物、ビルダグリブチン、アログリブチン安息香酸塩、アログリブチン安息香酸塩・ピオグリタゾン塩酸塩配合剤、リナグリブチン、テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物、アナグリブチン、サキサグリブチン水和物、GLP-1 受容体作動薬として、エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチドが対象となった。

1.2-2 統計解析

有害事象の統計解析は、Fisher の正確確率検定による DPA と混合効果 logistic 回帰モデルで構成した。尚、ここでの目的は有害事象のスクリーニングであるため、多重比較の調整は考慮していない。

有害事象の PT は、MedDRA High Level Term (HLT) で分類した。医薬品の一般名と HLT の全組み合わせで Fisher の正確確率検定を実施し、two-sided p -value < 0.01 かつ odds ratio > 1 で有意な関連と見なした。

次に、インクレチン関連薬のいずれかと有意に関連した HLT について、混合効果 logistic 回帰による解析を実施した。混合効果 logistic 回帰モデルは以下のよう
に表せる：

$$\frac{P(Y_i = 1|x_i, z_i)}{P(Y_i = 0|x_i, z_i)} = \exp(x_i^T \beta + z_i^T u)$$

Y_i はケース i を表現する 2 値変数、 β は固定効果パラメーターのベクトル、 x_i は固定効果の共変量マトリクス、 u は確率分布に従うランダムな変数 (変量効果パラメーター) のベクトル、 z_i は変量効果の共変量マトリクスを表す。変量効果 u の導入は、不均質性のモデリングと見なすことができる²²⁾。

このモデルでは、特定の HLT に属する有害事象の報告有無を目的変数とした。固定効果の共変量は、DPP-4 阻害薬の使用有無、GLP-1 受容体作動薬の使用有無、併用被疑薬数 (Fisher の正確確率検定により決定)、血糖降下薬の使用有無 (高血糖症の代替変数)、年齢 (10 歳間隔)、性別とした。変量効果の共変量は報告四半期とし、平均 0 の正規分布に従うランダムな切片として仮定した。モデルのパラメーターは、最尤法により推定し、医薬品と有害事象の関連は odds ratio の 99% Wald-type confidence interval (CI) で評価した。

最後に、デザインした混合効果モデルと、変量効果を除いた固定効果モデルの 2 つを、インクレチン関連薬で報告のあった有害事象の HLT に適用し、情報量基準 AIC²³⁾ を算出して、変量効果導入の妥当性を評価した。

統計解析は全て、R 3.2³⁸⁾ の環境で実行した。混合効果 logistic 回帰には、パッケージ glmmML 1.0³⁹⁾ を使用し、"ghq" (Gauss-Hermite quadrature) オプションでパラメーターを推定した。

1.3 結果

1.3-1 解析対象期間における症例報告

PMDA の Web サイトから得た JADER データセットにおいて、解析対象期間とした 2010 年 1 月から 2015 年 3 月までに報告されていた症例は、204,472 例であった。この内、年齢と性別の記録のある 187,181 例を統計解析に供した。このデータには、4,952 の医薬品一般名と、1,377 の HLT に分類される 6,151 の有害事象 PT が含まれていた。インクレチン関連薬を報告に含む症例は、DPP-4 阻害薬で 7,265 例、GLP-1 受容体作動薬で 451 例あった。Figure 1 に、血糖降下薬の報告症例数の推移を示した。DPP-4 阻害薬は、他の糖尿病治療薬と比較しても増加傾向にあったが、他方、GLP-1 受容体作動薬は、微増傾向にあるものの、期間を通して報告症例数が少なかった。症例報告全体としては、2014 年に報告症例数が著しく増加しており、糖尿病治療薬においても報告症例数が急激に増加していた。

1.3-2 インクレチン関連薬の統計解析

インクレチン関連薬の使用症例で報告された有害事象は、735 の HLT に分類される、1,430 の PT であった。Fisher の正確確率検定では、735 の HLT の内、106 事象がインクレチン関連薬と有意に関連した (p -value < 0.01)。混合効果 logistic 回帰では、106 事象の内、33 事象が DPP-4 阻害薬または GLP-1 受容体作動薬に有意に関連した (99% CI)。この 33 の HLT について、報告症例数を Table 1 に、odds ratio を Figure 2 に示した。DPP-4 阻害薬は、「膵障害 NEC」“Pancreatic disorders NEC” (odds ratio 18.66; 99% CI 2.09–166.25)、「急性および慢性膵炎」“Acute and chronic pancreatitis” (8.65; 5.76–12.98) 等、GLP-1 受容体作動薬は、「甲状腺新生物」“Thyroid neoplasms” (87.25; 6.64–1146.27)、「嚢胞性膵障害」“Cystic pancreatic disorders” (61.32; 1.69–2224.49) 等と有意に関連した。MedDRA 用語における "NEC" は "Not Elsewhere Classified" を指すアクリムである。DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬の両方で有意な関連が見られた HLT は、「急性および慢性膵炎」"Acute and chronic pancreatitis" や「膵新生物」"Pancreatic neoplasms"、「悪性膵新生物（膵島細胞腫瘍およびカルチノイドを除く）」"Pancreatic neoplasms malignant (excl islet cell and carcinoid)"、「膵障害 NEC」"Pancreatic disorders NEC" といった膵臓に関係する事象、「良性消化管新生物（口腔内新生物を除く）」"Benign neoplasms gastrointestinal (excl oral cavity)" や「消化管狭窄および閉塞 NEC」"Gastrointestinal stenosis and obstruction NEC" といった消化管に関係する事象、「胆嚢炎および胆石症」"Cholecystitis and cholelithiasis" のような胆嚢に関係する事象であった。GLP-1 受容体作動薬は、「高血糖 NEC」"Hyperglycaemic conditions NEC" や「糖尿病性合併症 NEC」"Diabetic complications NEC" 等、糖尿病に関係するいくつかの HLT と有意に関連していた。

1.3-3 AIC によるモデル比較

混合効果モデルと固定効果モデルで算出された AIC の差を Figure 3 に示した。インクレチン関連薬で報告された有害事象の HLT は 735 あり、この内の 604 事象で AIC が正常に計算された。混合効果モデルを支持したのは 302 事象であり、特に報告症例の多い事象でその傾向見られた。各モデルを支持する HLT の例数の中央値は、混合効果モデルで 264、固定効果モデルで 83 であった。

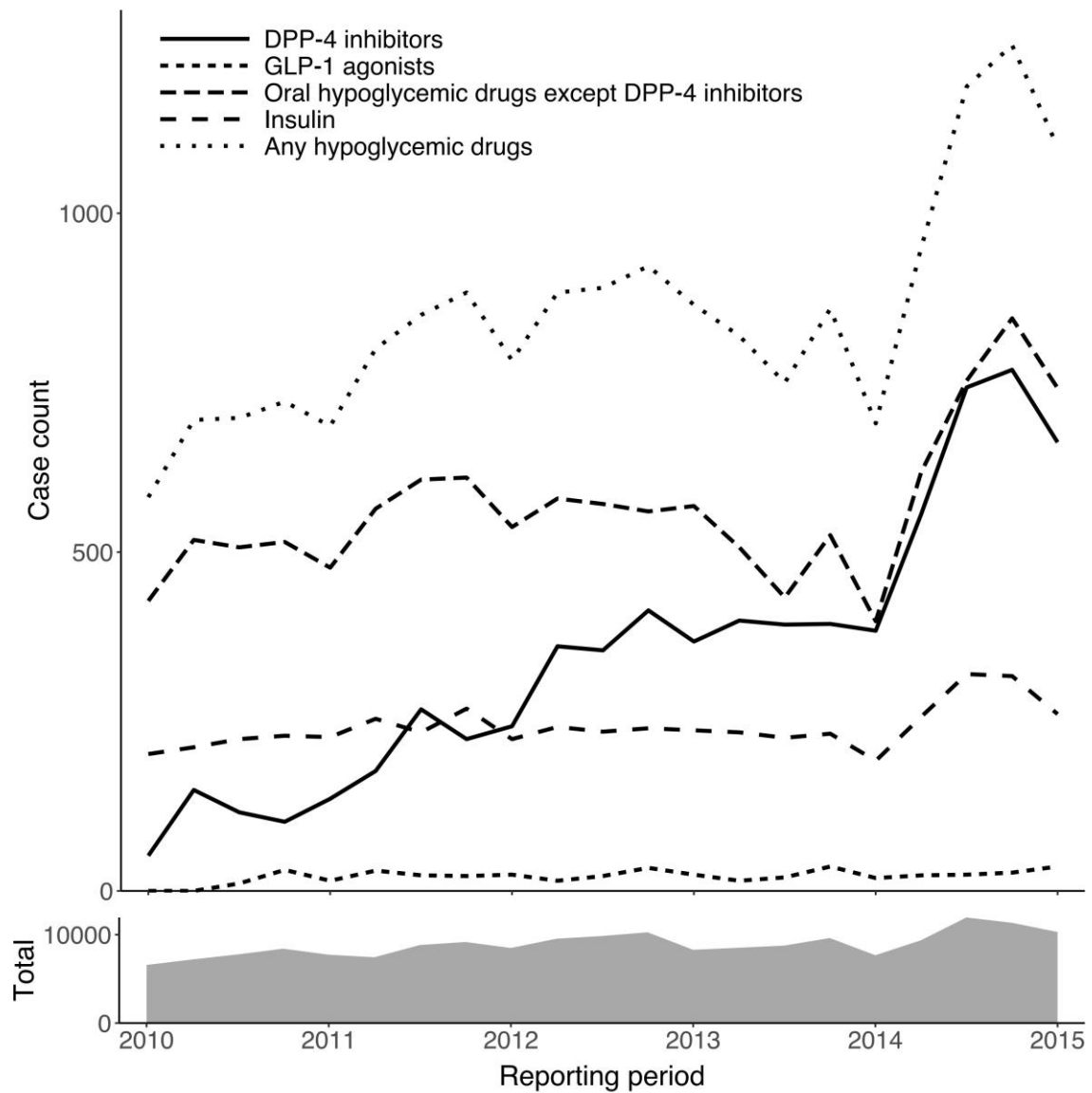


Figure 1 Case counts of hypoglycemic drugs by each quarterly period.

The upper line plot denotes cases reported with hypoglycemic drugs. The lower area plot denotes all cases.

Table 1 Case counts of adverse events associated with DPP-4 inhibitors or GLP-1 receptor agonists.

MedDRA HLT	DPP-4 inhibitors	GLP-1 receptor agonists	Total
Thyroid neoplasms	1	3	62
Thyroid neoplasms malignant	0	2	53
Cystic pancreatic disorders	2	1	16
Pancreatic disorders NEC	11	3	50
Adrenal cortical hypofunctions	5	4	184
Gastrointestinal neoplasms benign NEC	5	2	22
Chronic polyneuropathies	3	2	44
Pancreatic neoplasms	47	16	166
Cholecystitis and cholelithiasis	39	12	441
Bile duct infections and inflammations	9	4	176
Pancreatic neoplasms malignant (excl islet cell and carcinoid)	42	13	142
Injection site reactions	6	8	742
Non-mechanical ileus	16	7	325
Diabetic complications NEC	23	19	177
Acute and chronic pancreatitis	234	29	1038
Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC	20	9	390
Gastric neoplasms malignant	19	5	279
Benign neoplasms gastrointestinal (excl oral cavity)	16	3	95
Skin autoimmune disorders NEC	27	0	186
Rheumatoid arthropathies	17	1	153
Rheumatoid arthritis and associated conditions	17	1	154
Hyperglycaemic conditions NEC	92	34	728
Arthropathies NEC	24	0	417
Lower respiratory tract neoplasms	26	4	393
Lower gastrointestinal neoplasms benign	10	2	51
Diabetic complications neurological	15	4	71
Gastrointestinal stenosis and obstruction NEC	114	11	1216
Urinalysis NEC	36	1	149
Digestive enzymes	23	2	249
Metabolic acidoses (excl diabetic acidoses)	98	14	611
Skeletal and cardiac muscle analyses	66	1	896
Non-site specific injuries NEC	76	4	1179
Coronary necrosis and vascular insufficiency	141	12	1555

"NEC" in the MedDRA terms is an acronym for "Not Elsewhere Classified", which denotes groupings of miscellaneous terms. "excl" is an abbreviation of "excluding".

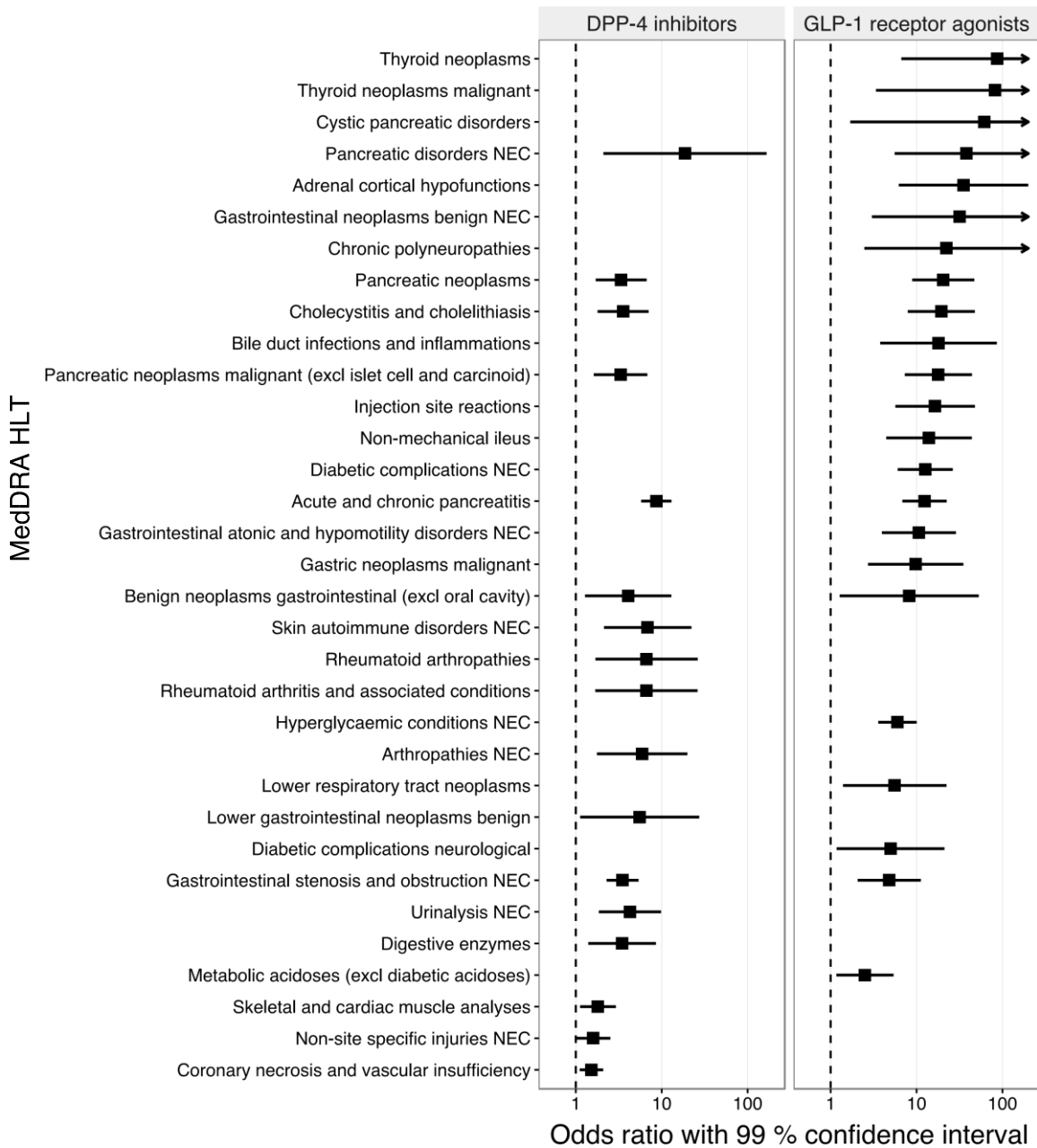


Figure 2 Odds ratios of the adverse events associated with DPP-4 inhibitors or GLP-1 receptor agonists.

The forest plot denotes odds ratios with 99% confidence intervals (CIs) for each event. Significant odds ratios with CIs are plotted.

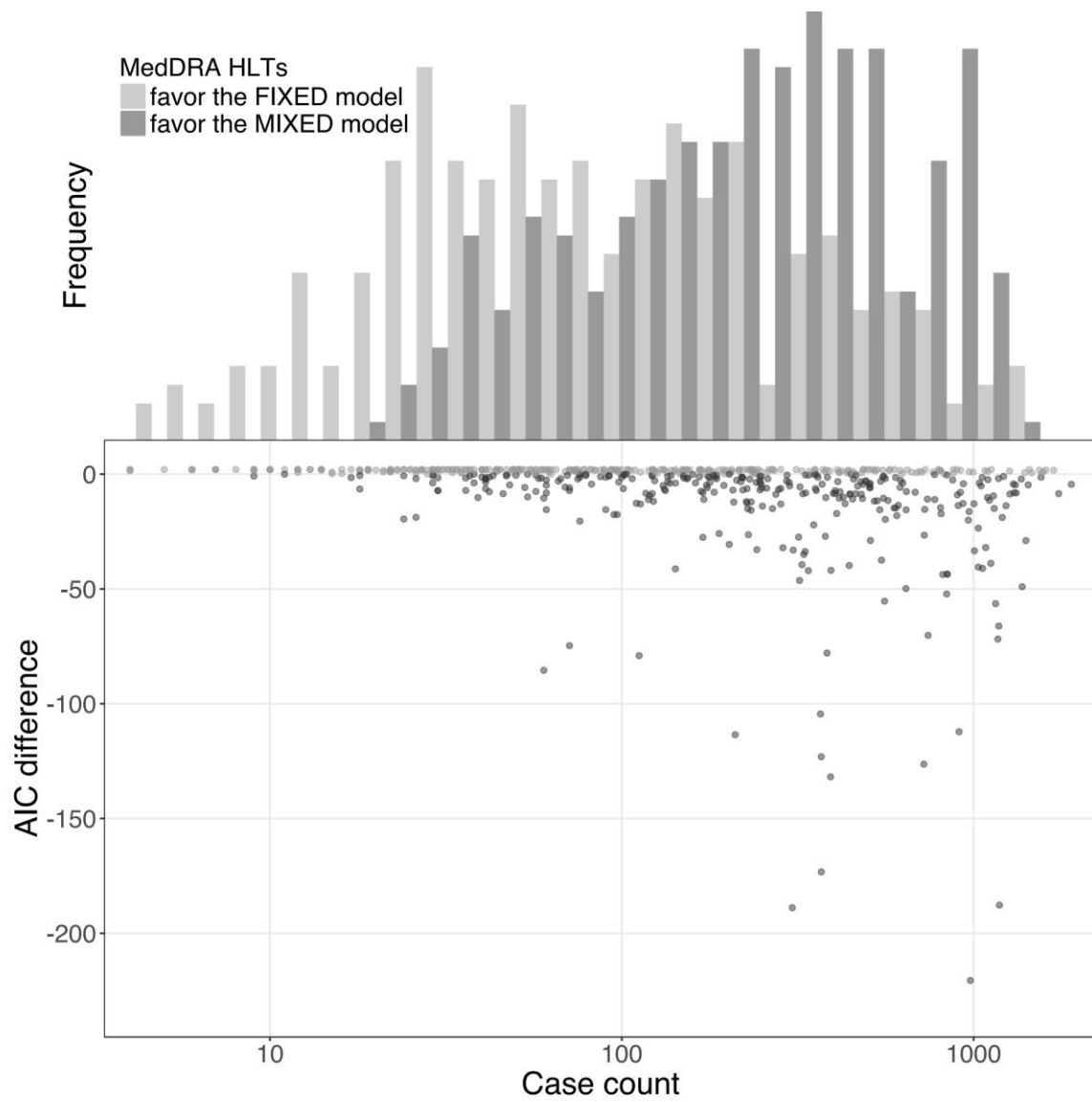


Figure 3 AIC improvements with the random effect.

The vertical axis of the lower scatter plot denotes AIC differences calculated by subtracting that of the fixed model from that of the mixed model. When the AIC difference is less than 0, the mixed model is favored. The horizontal axis denotes total case counts for each MedDRA HLT. The upper plot is the histogram of the lower plot.

1.4 考察

自発報告システムは、毎年多数の症例報告を集積しているが、その報告は一定ではない。本研究で解析した JADER における、血糖降下薬の症例報告においても、時期により報告症例数が増減しており、報告の変動が確認された。解析対象期間における DPP-4 阻害薬の報告増加は、普及による使用機会の増加や、承認された製品数といった要因が影響した結果である、と推察される。また、2014 年見られた全体の報告増加は、原因として、製薬企業の遅延報告等が考えられる。このような経時変化で生じたデータの不均質性は、時点を考慮した統計モデルを支持する根拠となる。

インクレチン関連薬の混合効果 logistic 回帰において、"Thyroid neoplasms" と "Thyroid neoplasms malignant" のような、類似した HLT が検出されているのは、MedDRA の PT が複数の HLT に属することに由来する。GLP-1 受容体作動薬は、DPP-4 阻害薬より広い CI を取り、信頼性の低い結果であったが、これは報告症例数の少なさに起因すると考えられる。

膵炎や膵新生物のような膵臓障害と、DPP-4 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬には、顕著な関連が見られ、FAERS の先行研究と同様のリスクが示された^{27,29)}。FAERS では、甲状腺癌と GLP-1 受容体作動薬の関連も報告されており^{27,29)}、本研究における解析においても、そうした関連は見られた。しかしながら、甲状腺新生物に関しては報告症例数が少なく、結果の信頼性は低い。インクレチン関連薬において、膵炎、膵癌及び甲状腺癌のリスクは、議論を呼んできた安全性上の懸念事項であるが、ヒト臨床試験でリスクのエビデンスは得られていない^{26,27)}。

インクレチン関連薬では、副作用として、嘔気、嘔吐、下痢のような消化管事象が知られているが⁴⁰⁾、本研究で、そうしたリスクは検出されなかった。これは、そのような事象が他の医薬品においても多数報告されることによる、と考えられる。血糖降下薬にとって on-target の副作用である低血糖リスクも、本研究で検出されなかったが、一方で、高血糖症や糖尿病合併症は、GLP-1 受容体作動薬との関連が検出された。これは、GLP-1 受容体作動薬で、血糖コントロールが十分でない症例が比較的多く存在する可能性を示唆している。

混合効果 logistic 回帰モデルと、変量効果を除いた固定効果モデルの比較において、混合効果モデルを支持する HLT は、AIC が算出された HLT の半数に留まった。しかしながら、報告症例数の多い事象では、混合効果モデルを支持する傾向にあり、混合効果モデルは、報告頻度の高い有害事象の解析において有用性を示す可能性がある。

AIC の公式には、バイアス補正項があり、その値はパラメーター数に比例する²³⁾。本章の混合効果モデルのパラメーター数は、固定効果モデルのそれよりも 1 大きいだけであり、ペナルティも小さい。このように、自由度を節約しながら複雑な現象を考慮できる、という点は、変量効果導入のメリットである。

本章では、時点をモデリングするために、報告四半期を変量効果とする logistic 回帰モデルをデザインしたが、これは探索的なモデリングであり、改良の余地は残る。特に、変量効果は、仮定した平均 0 の正規分布に根拠がなく、また、単一の分布を仮定するのが適切であるかも不明瞭であった。そのため、こうした点を検討する変量効果のモデリング探索は、統計モデルを洗練させるために不可欠であると言える。

第2章 階層ベイズモデルによる有害事象自発報告の解析

2.1 背景

統計モデルにおける変量効果は、時間や場所といった、環境の違いから生じるデータの不均質性を、確率分布で近似するため、モデルに最適な確率分布は、データとそれを取り巻く環境により異なる。それ故、変量効果のモデリングにおいては、仮定する確率分布の検討が必須となるが、この過程は統計モデルの複雑化を招き、一般的な最尤法によるパラメーター推定を困難にさせる、という新たな問題を生む。このような解析面での問題を回避し、複雑なモデルにおいてもパラメーター推定を可能にするのが、ベイズ統計学に基づく推定である。

統計学には、頻度論とベイズという2つの競合する体系が存在する。頻度論は従来から主流となっている古典的な統計学の体系で、最尤法もこれに基づく手法である。一方、ベイズは頻度論と比較すると長らく傍流であった体系であるが、ベイズ統計学に基づく手法は実用性が高く、計算機の性能向上に伴い、その応用範囲が拡大している^{41,42)}。

ベイズ統計学に基づく推定、即ちベイズ推定は、確率モデルをデータに適合させ、モデルのパラメーターや未観測の数量を確率分布により要約するプロセスである。実際の統計モデリングにおいては、Markov chain Monte Carlo (MCMC) 法²⁵⁾による事後分布のサンプリングでこれを実現できる。このMCMCは、解析的に解くのが難しい、複雑な構造を持つ統計モデルのパラメーター推定を可能にするため、モデリングにおいては強力な手段となる。MCMCによるベイズ推定の手法は、頻度論の手法と比較すれば一般的ではないが、統計モデルのパラメーター推定に利用できる既存の実装も多く存在するため^{42,43)}、この実践の敷居は高くない。

第1章では、混合効果 logistic 回帰モデルをデザインし、時点の変量効果に単一の確率分布を仮定した。しかしながら、現実世界のデータに影響する環境は、経時的に変化するため、単一の分布の仮定が妥当であるかについては、検討の余地が残る。この点を追究するには、経時的な変化をモデリングする必要があるが、こうした探索では、モデルの複雑化が避けられないため、MCMCによるベイズ推定が有効となる。

本章では、有害事象自発報告における報告時点の変量効果を検討する目的で、第1章の混合効果 logistic 回帰モデルを発展させた、階層ベイズモデルをデザインした。ここにおける階層ベイズモデルは、変量効果を生む確率分布を階層化して

モデルの表現力を高めたもので、パラメーターは MCMC によって推定する。本章では、階層ベイズモデルに解析系を合わせるため、系全体をベイズ統計学の枠組みで再構築し、Fisher の正確確率検定は、2x2 分割表から算出する Bayes factor で置き換えた。再構築した解析系は、JADER に適用し、医薬品を限定しない解析を実施して、モデリングの妥当性を検討した。

2.2 方法

2.2-1 解析用データベースの構築

自発報告データは、PMDA の Web サイト (<https://www.pmda.go.jp/>) で 2015 年 11 月に公開された、369,951 例を含む JADER データセットを使用した。このデータセットと MedDRA 日本語版、MedDRA/J version 18.0³⁶⁾ からリレーショナルデータベースを構築した。データベース構築には SQLite version 3.8³⁷⁾ を使用した。

2.2-2 統計解析

本章では、第 1 章でデザインした混合効果 logistic 回帰モデルを階層ベイズモデルへと発展させ、これに合わせて系全体をベイズ統計学の枠組みで再構築した。ここで、併用被疑薬の決定に使用していた Fisher の正確確率検定は、2x2 分割表から算出する Bayes factor²⁴⁾ に置き換えた。また、本章では、より中立的に時点の変量効果を評価するために、医薬品を限定しない統計解析モデルをデザインした。加えて、報告四半期は年度にまとめ、有害事象の PT は 26 ある System Organ Class (SOC; 器官別大分類) により分類した。以上の解析フローを要約すると、以下の過程を経る:

1. 医薬品と有害事象 SOC の全組み合わせの関連を Bayes factor により決定
2. 1. の結果を説明変数に投入した階層モデルでパラメーターをベイズ推定
3. 推定したパラメーターの考察と情報量基準による評価

この解析系における Bayes factor は、第 1 章における Fisher の正確確率検定と同様、1つの症例における併用被疑数をモデルの変数として投入するために使用した。この被疑薬の決定のため、Bayes factor の仮説は次のように設定した。

H_1 : 医薬品使用により有害事象発現確率が上昇する

H_0 : 医薬品使用により有害事象発現確率が上昇しない

ここで H_1 の H_0 に対する Bayes factor が 100 より大きい場合に、その組み合わせの関連を認め、被疑薬として扱った。計算は次のような Monte Carlo シミュレーションにより実行した。

i. 医薬品と有害事象の 2x2 分割表の作成

	With a target adverse event	Without a target adverse event
With a target drug	a	b
Without a target drug	c	d

ii. 医薬品の使用時または未使用時の有害事象の発現確率 θ_1 及び θ_2 について、事前分布に一様分布を仮定、事後分布をベータ分布で表現した。
(a, b, c, d は上の 2x2 分割表の区画に対応)

with a target drug : $\theta_1 \sim \text{Beta}(a + 1, b + 1)$

without a target drug : $\theta_0 \sim \text{Beta}(c + 1, d + 1)$

iii. これらの事後分布から θ_1 及び θ_2 を N 回 (本解析では $N = 1,000,000$) サンプルングし、 $\theta_1 > \theta_0$ となる回数 n_1 を記録 (Monte Carlo 法)

iv. 尤度比である Bayes factor K を算出

$$K = \frac{n_1}{N - n_1}$$

Bayes factor は実装後、性能評価のため、ランダムな 2x2 分割表に適用し、Fisher の正確確率検定の two-sided p -value と比較するシミュレーションを実施した。ランダムな 2x2 分割表は、個々の区画の値を 0 から 1,000 の整数を一様分布からサンプリングすることで生成した。シミュレーション 100,000 回実行し、Bayes factor と p -value の対応を確認した。

Bayes factor による被疑薬の決定後は、次に示す logistic 回帰モデルを基にして、統計モデルをデザインした。

$$\frac{P(Y_i = 1|x_i, z_i)}{P(Y_i = 0|x_i, z_i)} = \exp(x_i^T \beta + z_i^T u)$$

目的変数は、特定の SOC に属する有害事象の報告有無とし、固定効果の共変量 x は、併用被疑薬数 (Bayes factor > 100 となる併用薬の数)、年齢 (10 歳間隔)、性別とした。変量効果の共変量 z は報告年度とした。

ここでは、パラメーターをベイズ推定するため、固定効果のパラメーター β の事前分布に、平均 0、分散 100^2 の正規分布 (無情報事前分布) を仮定した。

変量効果については、2 種類の階層ベイズモデルをデザインした。1 つは時点の確率分布を階層化したモデル、もう 1 つは階層化に加えて、1 階差で自己相関 (auto-regression) を持たせたモデルで、以降、これらのモデルをそれぞれ、MIXED model 及び AR model と呼ぶ。変量効果のパラメーター u の事前分布は、MIXED model で平均 0、分散 σ^2 の正規分布、AR model で平均が前年に自己相関する分散 σ^2 の正規分布を仮定し、標準偏差であるハイパーパラメーター σ の事前分布には、0 から 10,000 までの値を取る一様分布 (無情報事前分布) を仮定した。ここまでで置いた、変量効果の事前分布の仮定を、以下に示す。

i) MIXED model

$$u_i \sim \text{Normal}(0, \sigma^2)$$

$$\sigma \sim \text{Uniform}(0, 10000)$$

ii) AR model

$$u_i \sim \text{Normal}(0, \sigma^2) \quad (i = 0)$$

$$u_i \sim \text{Normal}(u_{i-1}, \sigma^2) \quad (i \geq 1)$$

$$\sigma \sim \text{Uniform}(0, 10000)$$

(i : 解析期間における初年度を 0 とする報告年度の添字)

上の 2 つの階層モデルに加え、変量効果の項を除いた固定効果モデル（以降、これを **FIXED model** と呼ぶ）を用意し、これら 3 つのモデルを全ての **SOC** に適用して、パラメーターの事後分布を推定した。情報量基準については、階層構造を持つモデルを評価するために **WAIC**²⁵⁾ を算出し、これをモデル間で比較して、変量効果導入の妥当性を評価した。

統計解析は R 3.2³⁸⁾ の環境で実行した。Bayes factor の計算には、パッケージ **Rcpp** 0.12^{44, 45)} を使用し、C++ で実装した。ベイズモデリングにおける **MCMC** には **Stan** 2.9⁴⁶⁻⁴⁹⁾ を使用した。Stan によるパラメーターのサンプリングは、**chains** = 2; **iteration** = 2000; **warmup** = 1000; **thin** = 1 の条件で実行し、収束は **trace plot** から確認した。WAIC は、パッケージ **loo** 0.1^{50, 51)} により算出した。

2.3 結果

2.3-1 解析対象期間における症例報告

PMDA の Web サイトから得た **JADER** データセットにおいて、解析対象期間とした 2010 年 4 月から 2015 年 3 月の間に報告された症例は 196,998 例あった。この内、年齢と性別の記録のある 178,385 例を統計解析に供した。このデータには、4,936 の医薬品一般名と 26 の **SOC** に分類される 6,081 の有害事象 **PT** が含まれていた。SOC 毎の報告症例数を Figure 4 に示した。SOC の日本語 – 英語対応は以下のようになる（症例数で昇順にソート）。

- (1) 「社会環境」
"Social circumstances"
- (2) 「外科および内科処置」
"Surgical and medical procedures"
- (3) 「先天性、家族性および遺伝性障害」
"Congenital, familial and genetic disorders"
- (4) 「耳および迷路障害」
"Ear and labyrinth disorders"
- (5) 「妊娠、産褥および周産期の状態」
"Pregnancy, puerperium and perinatal conditions"
- (6) 「生殖系および乳房障害」
"Reproductive system and breast disorders"
- (7) 「内分泌障害」
"Endocrine disorders"
- (8) 「眼障害」
"Eye disorders"
- (9) 「精神障害」
"Psychiatric disorders"
- (10) 「傷害、中毒および処置合併症」
"Injury, poisoning and procedural complications"
- (11) 「血管障害」
"Vascular disorders"
- (12) 「筋骨格系および結合組織障害」
"Musculoskeletal and connective tissue disorders"
- (13) 「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」
"Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)"
- (14) 「免疫系障害」
"Immune system disorders"
- (15) 「心臓障害」
"Cardiac disorders"

- (16) 「腎および尿路障害」
"Renal and urinary disorders"
- (17) 「代謝および栄養障害」
"Metabolism and nutrition disorders"
- (18) 「肝胆道系障害」
"Hepatobiliary disorders"
- (19) 「一般・全身障害および投与部位の状態」
"General disorders and administration site conditions"
- (20) 「血液およびリンパ系障害」
"Blood and lymphatic system disorders"
- (21) 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」
"Respiratory, thoracic and mediastinal disorders"
- (22) 「胃腸障害」
"Gastrointestinal disorders"
- (23) 「感染症および寄生虫症」
"Infections and infestations"
- (24) 「皮膚および皮下組織障害」
"Skin and subcutaneous tissue disorders"
- (25) 「神経系障害」
"Nervous system disorders"
- (26) 「臨床検査」
"Investigations"

後述する統計モデリングの結果の図では、上記の順に従って SOC を図示した。

2.3-2 Bayes factor と Fisher の正確確率検定の比較

100,000 回のシミュレーションで Bayes factor と Fisher の正確確率検定の p -value を比較した結果を Figure 5 に示した。これらには非線形の相関が見られ、本章で閾値とした Bayes factor = 100 は、 p -value = 0.02 前後に相当した。

2.3-3 ハイパーパラメーターの事後分布

MIXED model と AR model の 2 つの階層モデルでそれぞれ推定された、時点の変量効果のハイパーパラメーター σ の事後分布を Figure 6 に示した。この分布の値が分散の指標となり、不均質性を表現する。図において、報告症例数の少ない有害事象の SOC は、裾の広い分布を取ったが、症例数がある程度以上の SOC は、事象によって異なる分布を取った。特に値の大きい事後分布が得られた SOC は、「感染症および寄生虫症」 "Infections and infestations"、 「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」 "Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)" であった。

2.3-4 WAIC によるモデル比較

MIXED model と AR model の 2 つの階層モデルで計算した、それぞれの WAIC と、変量効果を除いた FIXED model で計算した WAIC を比較した結果を Figure 7 に示した。階層モデルと FIXED model との WAIC の差が小さいほど、時点の変量効果を支持する。26 の SOC の内、FIXED model と比較して、MIXED model を支持した SOC は 21 事象、AR model を支持した SOC は 20 事象あった。変量効果を含むモデルは、症例数の多い事象で支持されることが多かったが、有害事象によってもその傾向に差が見られた。報告症例数の量がありながら、WAIC の差が小さい SOC としては、「神経系障害」 "Nervous system disorders"、 「免疫系障害」 "Immune system disorders"、 「筋骨格系および結合組織障害」 "Musculoskeletal and connective tissue disorders" があった。これらはいずれも、得られた σ の事後分布が 0 付近にある SOC であった。

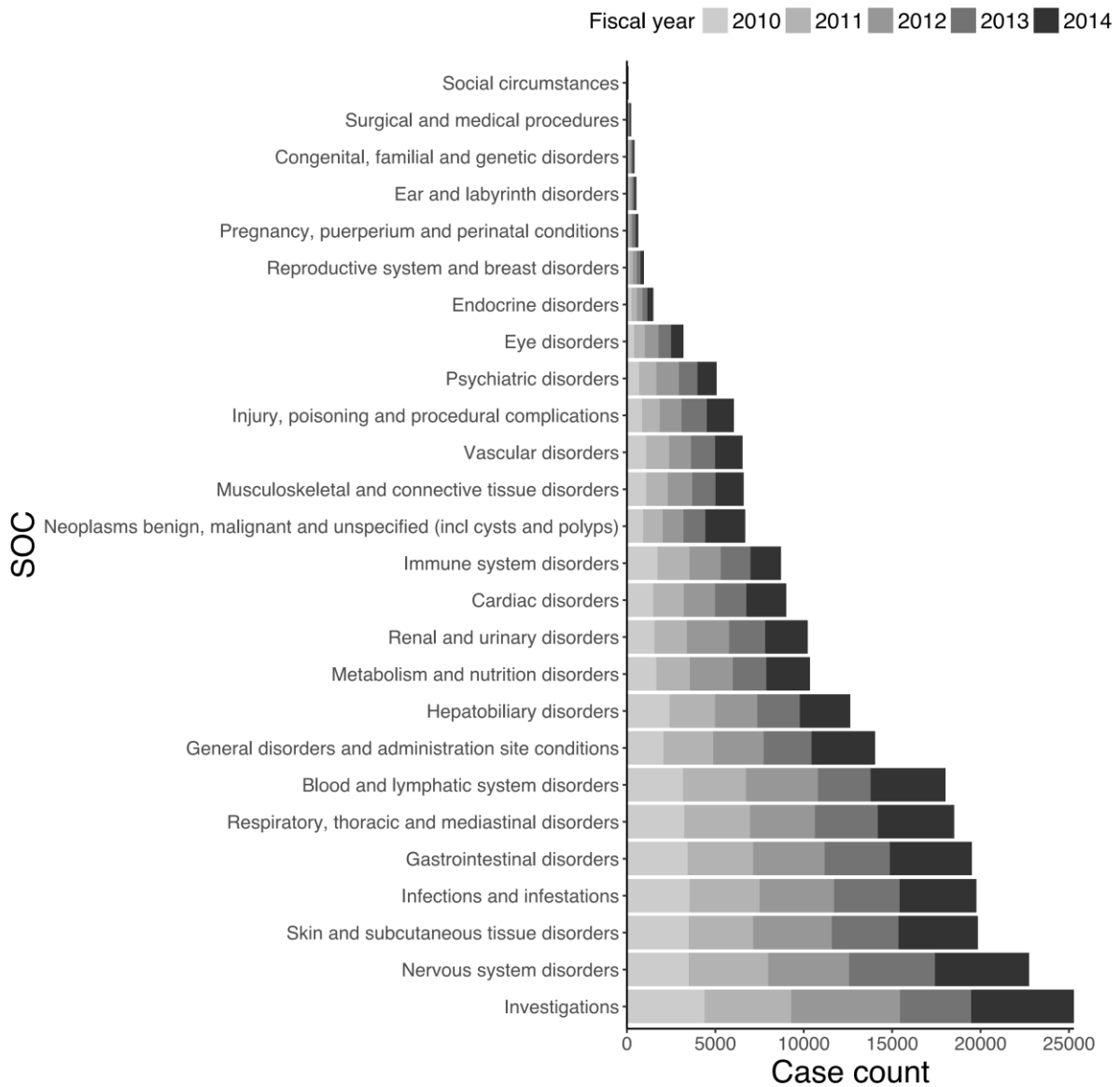


Figure 4 Case counts by each fiscal year.

"incl" in the terms is an abbreviation of "including". SOC's are sorted by total case counts.

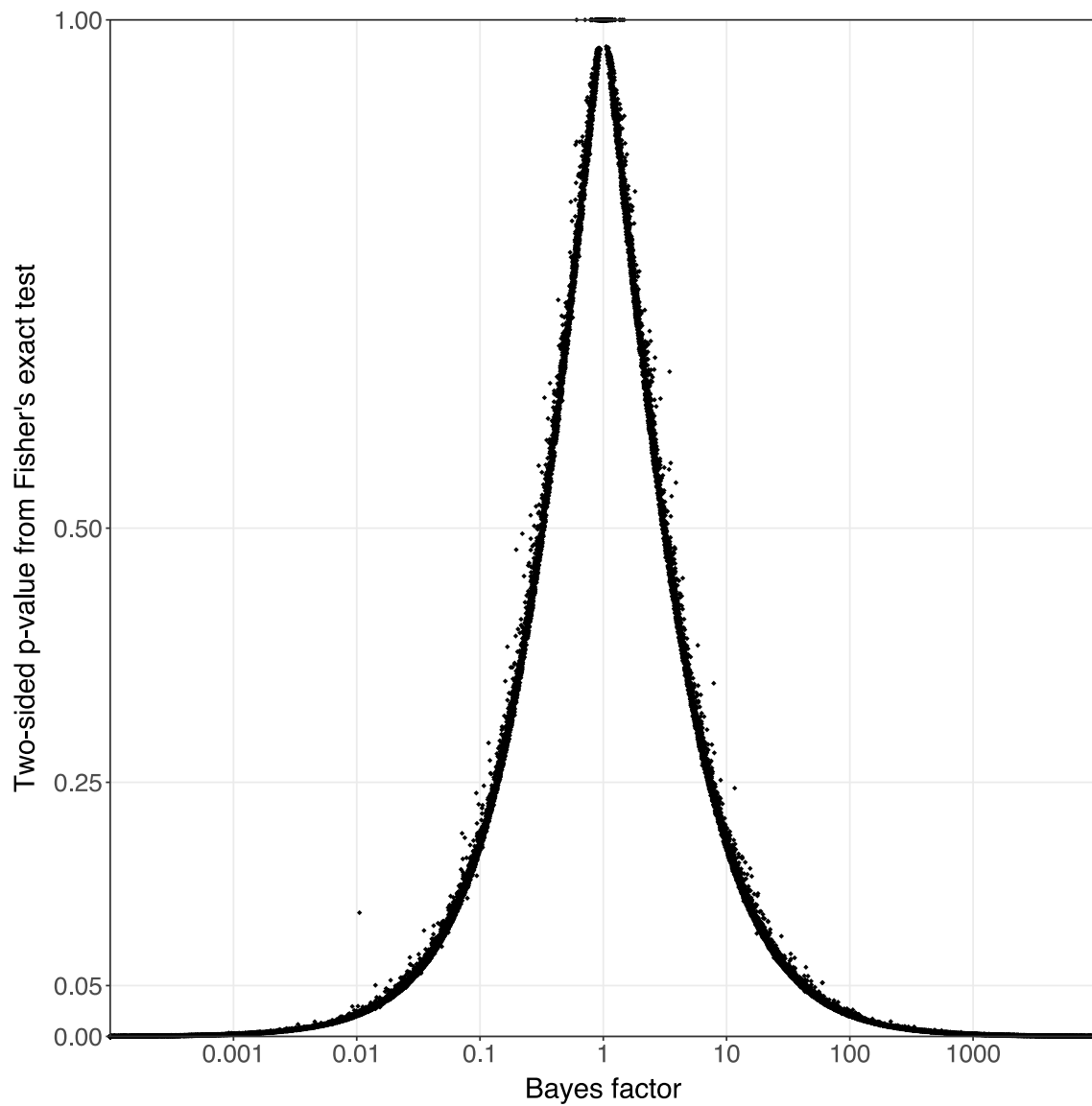


Figure 5 Comparison between Bayes factor and Fisher's exact test.

The scatter plot denotes the results calculated from 2x2 contingency tables generated randomly.

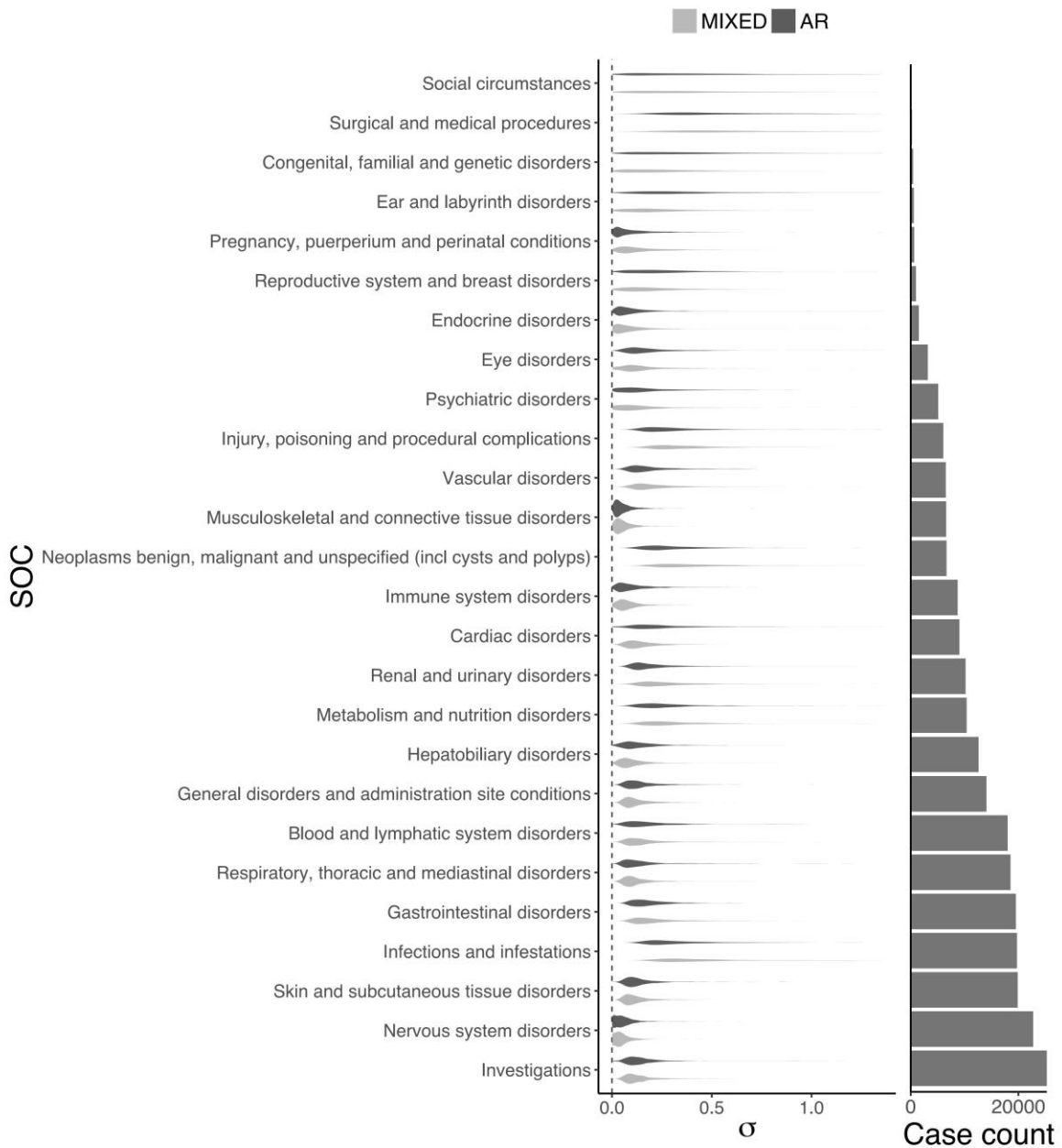


Figure 6 Posterior distributions of the hyperparameter for the random effect.

σ is the standard deviation of the normal distribution that is the prior for the random effect of year. The violin plot denotes posterior distributions sampled. The bar plot denotes case counts for each SOC.

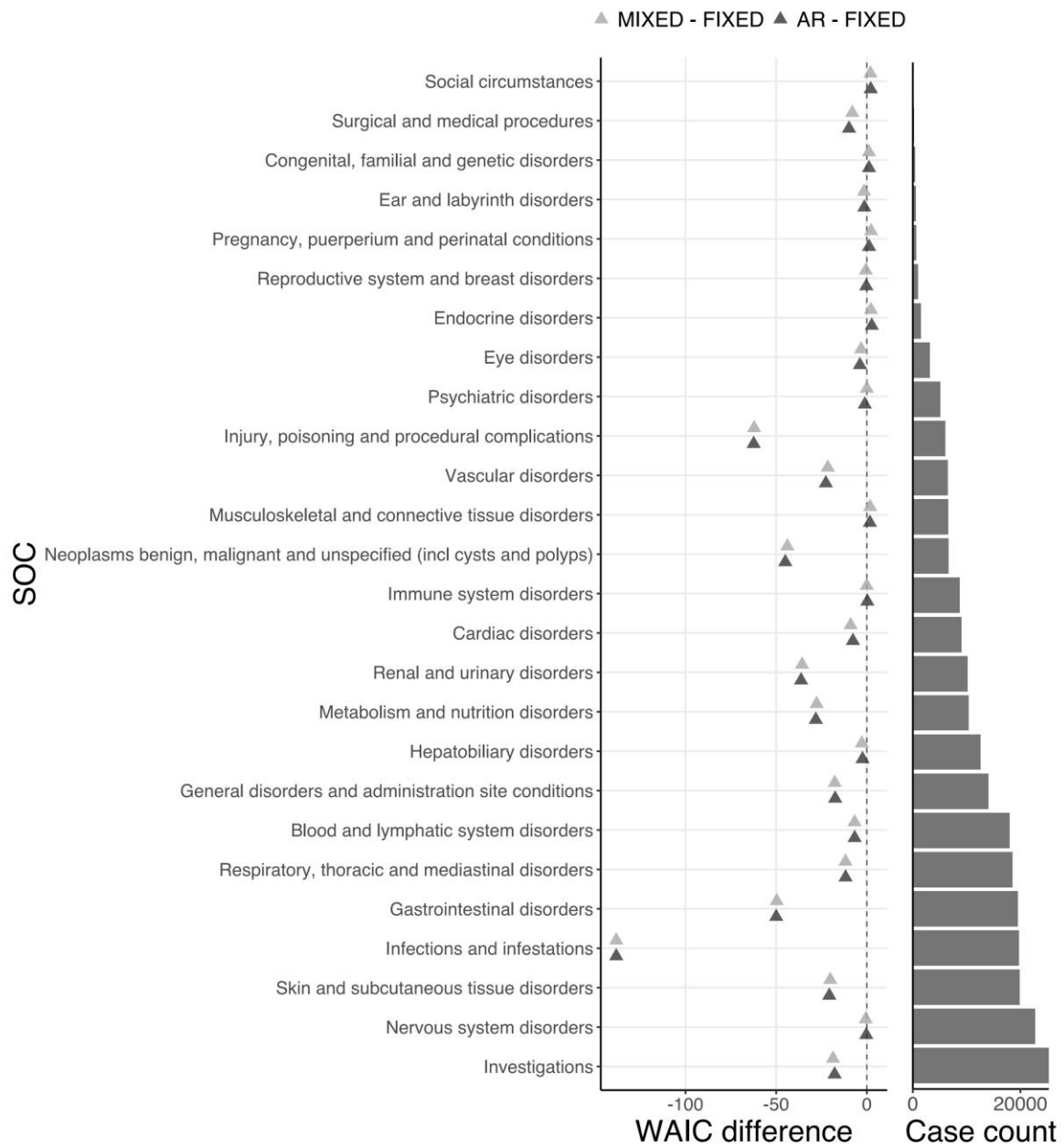


Figure 7 WAIC improvements with the random effect.

When the WAIC difference is more than 0, the fixed model is favored. The bar plot denotes case counts for each SOC.

2.4 考察

本研究で構築した解析系では、特定の有害事象と関連する併用薬の影響を調整するため、予め仮説検定を実施し、その結果をモデルの説明変数に導入している。第1章では、この併用被疑薬の決定に、古典的な仮説検定手法である Fisher の正確確率検定を用いたが、本章では、ベイズでこれを代替する手法として、Bayes factor を使用した。2x2 分割表のシミュレーションの結果は、Bayes factor が Fisher の正確確率検定の two-sided p -value と非線形に相関することを示し、この手法が頻度論の仮説検定に代替する性能を有することを示唆した。結果のプロットは、 p -value が両側であるため、Bayes factor の対数軸上で左右対称になっているが、関心があるのは Bayes factor > 1 の範囲である。ここでは Bayes factor = 100 を閾値としたが、これは p -value = 0.02 前後に相当しており、一般的な頻度論の仮説検定で採用される有意水準とも近いことが確認できる。Bayes factor と Fisher の正確確率検定は仮定が異なるので、厳密には対応しないが、こうしたシミュレーションは p -value に相当する Bayes factor の取得を可能にし、閾値を調整しやすくするため、利便性が高い。

変量効果のモデリングを変えた2つの階層ベイズモデル、MIXED model 及び AR model では、分散を表現するハイパーパラメーター σ の事後分布が、有害事象の SOC によって異なる形状で収束した。これは、事象による時点の不均質性の差異を示す。また、2つの階層モデルの間では、多くの SOC で顕著な差は見られなかったが、この差が大きい事象は時点の自己相関が強いと捉えることができる。報告症例数の少ない一部の SOC では、裾の広がった事後分布が得られたが、こうしたケースでは、収束が十分でなく、結果の信頼性は低い。

MCMC によってサンプリングされた σ の事後分布は、値が 0 から離れているほど、時点の不均質性が高いと見なせる。従って、今回の結果の中で値の大きい事後分布を得た、「感染症および寄生虫症」や「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」は、他の SOC と比較して不均質性が高いと言える。感染症については、感染の流行パターンが時間によって異なるため、こうした結果は直感に反しない。しかし一方、新生物では、殆どの疾患で流行のような性質がないため、他の原因が考えられる。その原因の1つとして挙げられるのが、自発報告のノイズである。新生物は原因の曝露から発現までの期間が長い事象であるが、自発報告において、そうした事象の検出は信頼性が低い⁵²⁾。このような医薬品への帰属が困難な事象では、医学論文やメディアの情報の影響が相対的に強くなると推察され、そうした情報伝播に由来する報告ノイズが時点の不均質性を増大させている可能性がある。

WAICによるモデル比較では、殆どのSOCで2つの階層モデルが支持され、変量効果導入の妥当性が示された。ここでは、第1章の結果と同様、報告症例数の多い事象で、変量効果を含むモデルが支持される傾向が見られた。報告症例数の少ない事象では、不均質性を生むデータそのものが少ないため、変量効果の導入が不適當であることも自然である。一方で、「神経系障害」や「免疫系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」のように、報告症例数の量がありながら、階層モデルと固定効果モデルとのWAICの差が小さいSOCも見られたが、これらは、 σ の事後分布が0付近に得られている、時点の不均質性が小さい事象であった。このような不均質性の小さいデータでは、変量効果を導入するメリットが小さいため、WAICの差が小さいことも想像に難くない。

2つの階層モデル、MIXED model と AR model の差は、FIXED model からの差と比較すると僅少ではあるが、その差はSOCによって異なっていた。2つのモデルは、その階層構造から、想定する状況が異なり、MIXED model は短期間に起こる一過性の影響の調整に、AR model は長期に継続する影響の調整に適する。これは個々の解析対象によって適当なモデルが異なることを意味し、それがSOCによる差として現れたと考えられる。

本章では、第1章で構築した混合効果 logistic 回帰モデルの系をベイズ化して、階層構造を持つモデルをデザインし、また、そのモデルによって、報告時点の変量効果を導入する妥当性を示した。本章では、汎用的な解析系の構築に主眼を置いたため、個別の有害事象に最適化したモデリングは実施しなかったが、ここでのモデルを基点としたモデリング検討は容易であるため、本章の系はそうしたケースにおいても有用である。

総括

現実世界において観測されるデータは、未観測の様々な要因から影響を受けており、これらが、時間や場所といった、環境による不均質性という形でデータに表れる。そうした不均質性を確率分布で近似するのが、統計モデルにおける変量効果である。本研究では、この変量効果を有害事象自発報告データの報告時点に応用し、時間による環境の不均質性をモデリングすることで、統計解析の精度向上を図った。

第1章では、GLMMである混合効果 logistic 回帰モデルをデザインし、JADER のデータを用いて、糖尿病治療薬であるインクレチン関連薬（DPP-4 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬）の有害事象リスクを解析した。logistic 回帰の目的変数には、有害事象の報告有無を設定し、説明変数には、DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬の使用の他に、Fisher の正確確率検定により決定した併用被疑薬数、血糖降下薬の使用、年齢、性別を固定効果として設定し、交絡を調整した。これに加えて、報告時点を変量効果として導入し、時間による環境の不均質性に対応させた。このモデルを使ったインクレチン関連薬の有害事象リスクの解析では、先行研究でインクレチン関連薬のリスクとして懸念されている、膵炎や膵新生物等の有害事象が検出されることを確認した。更に、混合効果モデルと変量効果を除いた固定効果のみのモデルで情報量基準 AIC を比較した結果、報告症例数の多い事象で混合効果モデルが支持される傾向にあり、こうしたケースにおいては変量効果導入の妥当性が高いことが示唆された。

第2章では、第1章で提案した変量効果のモデリングを更に検討するため、混合効果 logistic 回帰モデルを発展させた階層ベイズモデルをデザインし、JADER のデータを用いた有害事象の解析に適用した。ここにおける解析系では、ベイズモデルに合わせ、系全体をベイズ統計学の枠組みで再構築した。併用被疑薬の決定は、Fisher の正確確率検定から Bayes factor に置き換え、この算出過程を Monte Carlo 法により実装した。モデルは、有害事象の報告有無を目的変数とする logistic 回帰モデルとし、Bayes factor で決定した併用被疑薬数、年齢、性別を固定効果、報告時点を変量効果として導入し、特定の医薬品に依存しない系として設計した。時点の変量効果は、モデリングを探索するために、変量効果を階層化したモデルと、階層化に自己相関を持たせたモデルの、2つをデザインした。これらの階層モデルを適用した解析では、変量効果の分散を表現するハイパーパラメーター σ の事後分布が、有害事象によって異なる形状で収束し、感染症や新生物といった事象において時点の不均質性が高いことが明らかとなった。更に、デザインした2つのモデルと変量効果を除いた固定効果モデルで、情報量基準 WAIC を比較した結果、殆どの事象において変量効果を導入した2つの階層モデルが支持さ

れ、変量効果導入の妥当性が示された。変量効果の階層化を変えた2つのモデルでは、WAICの差は比較的小さいものの、事象によって適当なモデルが異なることが示唆された。

有害事象の自発報告データには制約があり、疾患の症状による交絡、過剰または過小な報告、重複報告、疑わしい患者の表現、メディアの影響、事象の医薬品への誤帰属、特定されていない因果関係、データ欠損等^{1, 21, 33)}がそれに含まれる。こうした制約の多くは、データコレクションやそれ以前のプロセスに依存するため、公開データを用いた解析でこれらに全て対応するのは実質的に不可能であるが、一方で、統計モデリングの中で影響を調整できる因子も存在する。その1つが、時間によって報告パターンを変化させる未観測の背景因子である。この背景因子は単一でなく、観測データのみで個々の因子自体の追究するのは殆ど不可能であるが、これを確率分布に従うランダムな効果と見なせば、その影響はある程度までコントロールできると考えられる。本研究では、この考えに基づき、報告時点を変量効果として統計モデルに導入し、実際のデータに適用してその妥当性を示した。

時間によるデータの不均質性を生み出す報告パターンの経時変化は、自発報告において普遍的な性質であるため、これを制御する統計モデルは、多くの解析シーンで精度向上に寄与する可能性が高い。また、自発報告の報告時点は、全ての報告が保持する情報であるため、これを扱う統計モデルは広範に応用が可能である。従って、本研究で提案した、報告時点を変量効果として扱う統計モデルは、有害事象自発報告の統計解析において、極めて有用性が高いと考えられる。

謝辞

本研究の遂行に際し、博士後期課程にて3年間ご指導いただきました、静岡県立大学大学院薬学研究院医薬品情報解析学講座、山田浩教授に深く謝意を表します。

並びに、統計解析についてご指導・ご助言をいただきました、静岡県立大学大学院薬学研究院医薬品情報解析学講座、川崎洋平講師に深く感謝致します。

本論文の審査に当たり、ご高覧・ご指導いただきました、静岡県立大学大学院薬学研究院臨床薬剤学講座、賀川義之教授、同薬学研究院臨床薬効解析学講座、伊藤邦彦教授、並びに同薬学研究院実践薬学講座、並木徳之教授に謝意を表します。

本研究に関する連携大学院にてご指導いただきました、医薬品医療機器総合機構安全第二部の高松昭司部長に感謝の念を表します。

本論文の執筆に際しては、在職中の国立がん研究センター研究所バイオインフォマティクス部門の皆様にも多大なご配慮をいただきました。加藤護部門長、並びに部門員の方々に感謝致します。

最後に、研究生活を支えてくれた家族、友人に深く感謝致します。

引用文献

- 1) Harpaz R, DuMouchel W, Shah NH, Madigan D, Ryan P, Friedman C. Novel data-mining methodologies for adverse drug event discovery and analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(6):1010-1021.
- 2) Pharmacovigilance: World Health Organization; 2015 [updated 2015-11-20 22:46:20. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/].
- 3) 創薬と治験: 日本薬学会; 2016 [Available from: <http://www.pharm.or.jp/souyaku/pharmacobiz.shtml>].
- 4) FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): Center for Drug Evaluation and Research; 2016 [Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/>].
- 5) VigiBase: Uppsala Monitoring Centre; 2016 [Available from: <http://who-umc.org/DynPage.aspx?id=98082&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7326>].
- 6) 副作用が疑われる症例報告に関する情報: 医薬品医療機器総合機構; 2015 [Available from: <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0005.html>].
- 7) Nomura K, Takahashi K, Hinomura Y, Kawaguchi G, Matsushita Y, Marui H, et al. Effect of database profile variation on drug safety assessment: an analysis of spontaneous adverse event reports of Japanese cases. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:3031-3041.
- 8) 石黒 智恵子, 中村 悟, 松井 和浩. 医薬品医療機器総合機構におけるデータマイニング手法導入後の市販後安全対策業務. *薬剤疫学.* 2010;15(1):23-30.
- 9) 前田 玲. PMDA の自発報告データベースの新たな活用と今後の課題 医薬品安全性監視の観点から JADER について考える. *薬剤疫学.* 2014;19(1):51-56.
- 10) 藤田 利治. 副作用評価におけるシグナル検出. *薬剤疫学.* 2009;14(1):27-36.
- 11) Almenoff JS, Pattishall EN, Gibbs TG, DuMouchel W, Evans SJ, Yuen N. Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(2):157-166.
- 12) van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous

- reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11(1):3-10.
- 13) Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13(8):519-523.
 - 14) Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. 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.* 2002;25(6):381-392.
 - 15) Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54(4):315-321.
 - 16) Hauben M, Bate A. Decision support methods for the detection of adverse events in post-marketing data. *Drug Discov Today.* 2009;14(7-8):343-357.
 - 17) Caster O, Norén GN, Madigan D, Bate A. Large-scale regression-based pattern discovery: The example of screening the WHO global drug safety database. *Statistical Analysis and Data Mining.* 2010;3(4):n/a-n/a.
 - 18) Harpaz R, Chase HS, Friedman C. Mining multi-item drug adverse effect associations in spontaneous reporting systems. *BMC bioinformatics.* 2010;11 Suppl 9(9):S7.
 - 19) Harpaz R, Perez H, Chase HS, Rabadan R, Hripcsak G, Friedman C. Biclustering of adverse drug events in the FDA's spontaneous reporting system. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(2):243-250.
 - 20) Harpaz R, DuMouchel W, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ryan P, Shah NH. Performance of pharmacovigilance signal-detection algorithms for the FDA adverse event reporting system. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;93(6):539-546.
 - 21) Bate A, Evans SJ. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(6):427-436.
 - 22) Larsen K, Petersen JH, Budtz-Jorgensen E, Endahl L. Interpreting parameters in the logistic regression model with random effects. *Biometrics.* 2000;56(3):909-914.
 - 23) Burnham KP, Anderson DR. *Model selection and multimodel inference: a practical information-theoretic approach*: Springer Science & Business Media; 2002.
 - 24) Kass RE, Raftery AE. Bayes Factors. *Journal of the American Statistical Association.* 1995;90(430):773-795.
 - 25) Gelman A, Carlin JB, Stern HS, Rubin DB. *Bayesian data analysis*: Taylor & Francis; 2014.

- 26) Nauck MA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: The benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2126-2132.
- 27) Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: Are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care*. 2013;36(7):2118-2125.
- 28) Devaraj S, Maitra A. Pancreatic safety of newer incretin-based therapies: are the "-tides" finally turning? *Diabetes*. 2014;63(7):2219-2221.
- 29) Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141(1):150-156.
- 30) Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ*. 2014;348:g2366.
- 31) Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*. 2014;370(9):794-797.
- 32) Raschi E, Piccinni C, Poluzzi E, Marchesini G, De Ponti F. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. *Acta Diabetol*. 2013;50(4):569-577.
- 33) Gibbons RD, Amatya AK, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, et al. Post-approval drug safety surveillance. *Annu Rev Public Health*. 2010;31:419-437.
- 34) Casals M, Girabent-Farres M, Carrasco JL. Methodological quality and reporting of generalized linear mixed models in clinical medicine (2000-2012): a systematic review. *PloS one*. 2014;9(11):e112653.
- 35) Gibbons RD, Segawa E, Karabatsos G, Amatya AK, Bhaumik DK, Brown CH, et al. Mixed-effects Poisson regression analysis of adverse event reports: the relationship between antidepressants and suicide. *Stat Med*. 2008;27(11):1814-1833.
- 36) MedDRA 2015 [Available from: <http://www.meddra.org/>].
- 37) SQLite Home Page 2015 [Available from: <https://www.sqlite.org/>].
- 38) R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria 2015.
- 39) Broström G. *glmmML: Generalized linear models with clustering*. 2013.
- 40) Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med*. 2011;124(1 Suppl):S3-18.

- 41) Bland JM, Altman DG. Bayesians and frequentists. *BMJ*. 1998;317(7166):1151-1160.
- 42) MacLehose RF, Hamra GB. Applications of Bayesian Methods to Epidemiologic Research. *Current Epidemiology Reports*. 2014;1(3):103-109.
- 43) Li B, Lingsma HF, Steyerberg EW, Lesaffre E. Logistic random effects regression models: a comparison of statistical packages for binary and ordinal outcomes. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:77.
- 44) Eddelbuettel D, Francois R. Rcpp: Seamless R and C++ Integration. *Journal of Statistical Software*. 2011;40(8):1-18.
- 45) Eddelbuettel D. *Seamless R and C++ Integration with Rcpp*. New York: Springer; 2013.
- 46) Carpenter B. Stan: A Probabilistic Programming Language. *Journal of Statistical Software*. 2015.
- 47) Hoffman MD, Gelman A. The No-U-Turn Sampler: Adaptively Setting Path Lengths in Hamiltonian Monte Carlo. *J Mach Learn Res*. 2014;15:1593-1623.
- 48) Stan Development Team. *Stan Modeling Language User's Guide and Reference Manual, Version 2.9.0*. 2015.
- 49) Team SD. *Stan: A C++ Library for Probability and Sampling, Version 2.9.0 2015* [Available from: <http://mc-stan.org/>].
- 50) Vehtari A, Gelman A, Gabry J. loo: Efficient leave-one-out cross-validation and WAIC for Bayesian models. 2015.
- 51) Vehtari A, Gelman A, Gabry J. Efficient implementation of leave-one-out cross-validation and WAIC for evaluating fitted Bayesian models. *arXiv*. 2015.
- 52) Brewer T, Colditz GA. Postmarketing surveillance and adverse drug reactions: current perspectives and future needs. *JAMA*. 1999;281(9):824-829.