

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

医薬品、医療機器等の安全情報の提供・収集・解析方法
及び企業による市販後安全管理のあり方に関する研究

分担研究報告書

市販後医薬品の安全性に関する科学的評価システムの構築

分担研究者： 岩崎 学（成蹊大学 工学部 経営・情報工学科 教授）
藤田 利治（国立保健医療科学院 疫学部 疫学情報室長）

研究要旨

本研究のテーマは、医薬品の市販後における副作用の自発報告データベースからのシグナル検出である。ここでシグナルとは、「それまで知られていなかったか、不完全にしか証拠付けられていなかった有害事象と薬との因果関係の可能性に関する情報」を意味する。市販後医薬品の重篤な副作用（有害事象）は医療現場から直接もしくは製薬メーカーを通じて医療品医療機器総合機構にもたらされ、データベース化されている。このデータベースからの早期シグナル検出は、国民全体の利益に資することから、その検出のためのシステムの構築が急がれている。

これまで、シグナル検出手法は海外においていくつか提案され実用に供されている。我が国でも市販後安全性情報の効果的な利用を目論むシステム作りが急がれる。本研究は、シグナル検出のデータマイニング的アプローチに対し、アンケート調査による実務家の意見の徴収とその分析、および数理統計学の観点からの考察を加えたものであり、効果的なシステム作りのベースとなるものである。

本報告書では、主として製薬企業の安全性担当者に対して行なった WEB アンケートの結果を取りまとめ、今後のシステム作りに生かす手がかりとしている。また、既存の手法を統合した新たな方法論の可能性も探っている。

A. 研究目的

本研究のテーマは、医薬品の市販後における副作用の自発報告データベースからのシグナル検出 (signal detection) である。ここでシグナルとは、「それまで知られていなかったか、不完全にしか証拠付けられていなかった有害事象と薬との因果関係の可能性に関する情報」である (渡邊他 (2004) 参照)。医薬品の製造承認までのプロセスでは、臨床試験における限られた症例数のデータしか得られていない。数も少ないが、臨床試験段階では患者の属性を細かく規定しているため、市販後に予期せぬ副作用が生じる危険性がある。重篤な副作用 (有害事象) は医療現場から直接もしくは製薬メーカーを通じて当局 (現在は医療品医療機器総合機構) にもたらされ、データベース化されている。このデータベースから早期にシグナルを検出することは、国民全体の利益に資するものであり、その検出のためのシステムの構築が急がれている。

自発報告データベースは数百以上の薬剤および数百以上の有害事象名からなる膨大なもので、しかも臨床試験とは異なり計画されて取られたデータではないことから、データマイニング的なセンスが要求されるのである。この問題に関する詳細は藤田 (2004) もしくは渡邊他 (2004) を見られたい。

これまで、シグナル検出の手法はいくつか提案され、それらのうちのあるものは実用に供されている。我が国でも市販後安全性情報の効果的な利用を

目論むシステム作りは急務であり、本研究は、シグナル検出のデータマイニング的アプローチに対し、アンケート調査による実務家の意見の徴収とその分析、および数理統計学の観点からの考察を加えたものであり、効果的なシステム作りのベースとなるものである。

B. 研究方法

2004年7月15日(木)の午後に東京吉祥寺の成蹊大学4号館ホールにて「医薬品の市販後安全性情報の集積とシグナル検出」のテーマで公開シンポジウムを開催した。当日は100名を越える参加者を得て、当該研究テーマに関する講演ならびに質疑応答を行なった。その後、同種のシンポジウムを大阪でも開催して欲しいとの要望が寄せられ、10月22日(金)の午後に大阪駅近くの阪急ターミナルビル17階会議室「さつき」を会場にセミナーを開催した。

これらの参加者の方々を中心にメールを送り、インターネットのWEB上でアンケートを実施した。また、日本計量生物学会のメーリングリストを通じて学会員にアンケートへの解答を依頼した。アンケート項目は下記のものである：

1. これまでシンポジウムや研究会に参加したか
2. これまでの安全性情報の集積と活用の問題点
3. これからの安全性情報の集積に関する要望
4. シグナル検出のシステムについて

の要望

5. シグナル検出システムで障害とな
ると思われる点（克服法も）

2ヶ月ほどのアンケート期間をおい
た結果、22名の方々からの回答が寄せ
られた。アンケート結果の詳細は次節
にて述べる。

さらに、フランス共和国から本テー
マを集中的に研究してその成果をEU
にて実施している研究者 (Dr. Franz
Thiessard) を招き、医薬医療機器総合機
構における安全性担当者を中心とした
皆さんを対象に " Safety Data Mining in
Pharmacovigilance: A Practical Point of
View in France" をテーマとするセミナー
を開催した。さらには、東京理科大学
において同種のセミナーを公開で行
なった。両セミナーをあわせて数十名
の参加者を得た。

上記に加え、DIA Annual Workshop for
Biostatistics、BioJapan2004、日本計算機
統計学会の特別講演などを通じ、本研
究テーマの研究発表をすると共に、こ
の問題の重要性を幅広く周知した。

また、シグナル検出のこれまでの方
法論に加え、それらを統合した新しい
方法論として、機械学習および統計学
の分野で最近盛んに議論されている
ada boost についても、その適用可能性
を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究においては、個人情報あるいは
ヒト生体資料を扱うことはなく、倫理
面の特段の配慮は該当しない。

C. 研究成果

以下、B の項で述べた (1) アンケー
ト結果および (2) ada boost について、
得られた研究成果を順に述べ、次のD
項で、データマイニングの特徴を再度
検討しつつ考察を述べる。

(1) アンケート結果の集計と分析

アンケートに回答を寄せられた回答
者は22名であり、主として製薬メー
カーの安全性情報の担当者であった。以
下に寄せられた意見の概要を述べる。
なお、寄せられた意見はどれも貴重な
ものであるため、添付資料としてすべ
ての意見を記載した。

2. これまでの安全性情報の集積と活 用の問題点

ここで述べられた主要な点は以下の
ようである。これまでの安全性情報の
集積は、とにかく必要と（当局が）判
断するような事象を集積し、報告する
だけに終始していた。収集担当者が収
集目的を認識していず、収集した情報
を分析しようという意欲に欠けていた。
また、その種の情報を活用しようにも
活用するためのツールもなく、分析に
関する知識も不足していた。さらには、
医療機関の協力がなかなか得られては
いなかった。

個別症例に関する情報はリッチであ
る反面、計画されて得られたデータで
ないことからバイアスを相当含んだも
のとなっていた。医薬品の安全性情報
は企業にとってはある意味でネガティ

ブなものであることから、企業が受身的な対応となり、当局も集積された膨大な情報を積極的に活用しようとする意欲に欠けていた

これまで、産官学の連携が弱く、それぞれが問題を認識していたにもかかわらず、有効な手が打てないでいた。

3. これからの安全性情報の集積に関する要望

ICH の議論もあり、今後は、各国間での統一性、互換性の確保が重要である。医療機関からの情報提供のシステムを作り、医療機関が簡便に情報を送るようにするのが望ましい。また、各企業の努力にのみ頼るという方策がまずい。情報は多ければよいというものではない。もちろん重篤な有害事象が見逃されてはならないが、さりとて何でもかんでも報告するというのでは、真に重要な情報が膨大なデータの中に埋もれてしまい、結果として見逃されてしまうという危険性をはらんでいる。

また、コーディングルールの統一 (MedDRA の功罪) も必要である。活用可能な形でデータベースの構築とそこから有用な情報を抽出するシステムの構築が急務である。そして、適切な情報提供、オープンなシステム作りが重要な鍵となる。

4. シグナル検出のシステムについての要望

まず、互換性を担保し、誰にでもわかりやすいという点が重要である。分析単調者は統計学の深い知識を持つも

のとばかりは限らないからである。また、各種企業などが使えるようにデータベースの公開も必要である。

自発報告以外にも、使用成績調査、市販後調査、市販直後調査、疫学調査など多くのデータソースが使えるようにしなくてはならない。

5. シグナル検出システムで障害となると思われる点 (克服法も)

第一には、安全性情報の分析のための人材が決定的に不足している点が挙げられる。しかし、人材の育成には多大の労力と時間がかかるため、人材不足を所与としたシステム作りが望まれる。また、有害事象の辞書 (MedDra) の整備も鍵となる。レポーティングバイアスも障害となる。過少報告の問題、同一症例の複数報告など課浴い得ればきりがないほど障害はあり得る。市販後の安全性情報は管理されたデータでないため、その質が問題となる。

以上のような意見が寄せられ、これらが今後のシステム作りの中でどのように生かされ、解決されていくのかが問われる。行政側の対応を企業は注視している。

(2) ada boost とその適用可能性。

まず boosting について簡単に述べる。Boosting は主として機械学習 (machine learning) の分野でここ 10 年くらい発展してきた方法論で、computer-intensive な統計の世界でも注目を集めている。それは簡単に言えば、判別の問題にお

いて複数個のそれぞれは弱い判別方式をある種のルールの下に統合し、全体としてさらによい判別パフォーマンスを示す判別方式を作るというものである (Freund and Schapire (1997)、Hastie, et al. (2001) などを参照)。

本研究テーマであるシグナル検出の問題では、シグナルとそうでないものの判別が重要である。これまで提案されたシグナル検出手法には、Proportional Reporting Ratio (PRR)、Reporting Odds Ratio (ROR)、Yule's Q、Poisson、Chi-Square、Sequential Probability Ratio Test (SPRT2)、Information Component (IC)、Empirical Bayes Method (EBM) などがある。これらはそれぞれに特徴を持つものであるが、個々の手法を判別方式とみたとき、必ずしもよいパフォーマンスを示しているとは言い難い。PRR は EU で、BCPNN は WHO で、GPS は米国で主として用いられている手法であり、そのどれかを我が国で採用するという考え方もあるが、1つの特定の手法を選択するより、それらの組合せによりさらによいものが得られるかもしれないというのがここで boosting を考えた動機である。

以下、ada boost の概要を簡単に述べる。 $Y = \{-1, 1\}$ を出力変数とする。説明変量ベクトルを x とし、 x に基づく判別関数 (classifier) を $G(x)$ とする。すなわち $G(x)$ は x をインプットすると -1 もしくは 1 を出力する関数である。 Y が signal もしくは non-signal を表わす変量であり、 x が患者の性、年

齢など種々の属性を表わす変量ベクトルである。 N 人の帰結の分かっている患者に対し、

$$e = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N I(y_i \neq G(x_i))$$

が誤判別率となる。ここで、 $I(\cdot)$ はカッコ内が真のときに 1 を取る定義関数である。

ここでの仮定は、判別関数が $G_m(x)$, $m = 1, \dots, M$ と M 個あるがどれも判別力が弱い、すなわち誤判別率が相当高いものであるとする。そこで、これらを統合し、

$$G(x) = \text{sgn} \left(\sum_{m=1}^M \alpha_m G_m(x) \right)$$

なる判別関数を新たに作る。すなわち、各判別関数を係数 $\alpha_1, \dots, \alpha_m$ で重み付けし、いわば多数決によって判別ルールを作ろうというものである。係数 $\alpha_1, \dots, \alpha_m$ はたとえば次のようなアルゴリズムにより決定される。

・AdaBoost アルゴリズム

1. はじめに $w_i = 1/N$, $i = 1, \dots, N$ とする。
2. $m = 1$ から M に対し次の作業を行なう：
 - (a) $G_m(x)$ を用いた判別を行なう。
 - (b) 誤判別率

$$e_m = \frac{\sum_{i=1}^N w_i I(y_i \neq G_m(x_i))}{\sum_{i=1}^N w_i}$$

を計算する。

- (c) $\alpha_m = \log \{(1 - e_m)/e_m\}$ を求める。
- (d) w_i を $w_i \exp[\alpha_m \times I(y_i \neq G_m(x_i))]$, $i =$

1, ..., N) と更新する。

3. $G(x) = \text{sgn} \left[\sum_{m=1}^M \alpha_m G_m(x) \right]$ を求める。

シグナル検出では、 $G_m(x)$ として PRR、BCPNN、GPS などを考えることになる。この定式化では、 N 個のトレーニングサンプルにより、 $G(x)$ の係数を逐次的に決定していくことになる。シグナル検出においては、まず、シグナルかどうかの分かっているサンプルから統合した判別関数 $G(x)$ を作り、その後、 $G(x)$ を用いた判別の結果シグナルとなったものおよびならなかったものの情報を取り込みながらシステムを改善していくことになる。

D. 考察

シグナル検出のデータマイニング的アプローチを語る前に、データマイニングが既存の統計手法とどのように異なるのかあるいは同じであるのかを見ておきたい。

データマイニングは、データベースからの知識発見のための方法論であり、統計学、データベース技術、人工知能、機械学習、パターン認識、情報処理などの学問分野、そして金融、マーケティング、医学など種々の応用分野の境界に位置する。それらの研究者や実務家間それぞれの専門的な立場からの総括があり得るが、以下統計の立場から考察する。

まず、統計解析には次の 3 つのスタイルがあることを確認する：

(1) 計画された実験 (Designed

Experiments)

臨床試験、前臨床の動物実験、工業実験

(2) 観察研究 (Observational Study)

疫学研究、社会学的調査、経済・経営分野

(3) データマイニング (Data Mining)

薬剤市販後調査、ゲノム、POS データ等

これまでの統計解析の流れは次のように要約される：

1. 研究目的の明確化
2. 標本調査や実験の計画
3. 注意深いモニタリングによるデータの収集
4. コンピュータへのデータの入力
5. データの予備的な解析
6. 評価 (統計的推論)
7. プレゼンテーション
8. 実践

それに対し、データマイニングの流れは次のようである：

1. 研究目的の明確化
2. データベースの選択
3. データの予備的な編集作業
4. データの予備的な解析
5. 評価 (知識発見)
6. プレゼンテーション
7. 実践

これらから次のようにまとめることができる：データマイニングは、これまでの歴史と伝統のある統計分析に代わる方法論では断じてない。統計家の目から見れば、統計手法の適用範囲が広

がったともいえる。しかし、これまでの統計のセンスでは立ち行かない問題も多くはらんでいて、きわめてチャレンジングなトピックである。

○ 統計解析とデータマイニングの類似点

・データベースから有用な情報を取り出す

- ・適切な（統計）理論に基づく
- ・適切なソフトウェアの利用
- ・当該分野の知識がきわめて重要

○ 統計解析とデータマイニングの非類似点

・データの量（伝統的な統計解析では、多変量といっても高々10変数、大標本も数百程度のデータ数）

・データの収集法（実験計画法と標本調査法はよい統計解析のためにきわめて重要とされる）

・仮説（データマイニングは仮説の創生を目的とする）

データマイニングが既存の統計手法と異なる最大の点は、変量数およびデータ数の量である。また、統計解析では重要な位置を占めるデータ取得の計画段階がデータマイニングにはないことも忘れてはならない特徴であるといえる。さらには、統計解析ではデータは既にある程度の解析に耐え得る形式で提供されるのに対し、データマイニングでは、データの前処理に多大に時間とエネルギーがかかるのが普通である。これらを念頭においてシステム作りをしなくてはならない。また、マイ

ニングツールの構築は、とても素人ではできないことも重要なファクターである。

E. 結論

シグナル検出のシステム作りにおける考慮点・留意点は以下のようにまとめることができるであろう。

(1) Global vs. Local

方法論は world-wide である必要がある。しかし、日本には日本特有の事情がある。日本では製薬メーカーを通じた報告が主であり、それは詳細で正確な情報をもたらしている。また、医師の所見を始めとするテキスト情報も重要な位置を占める。ところが、メーカー間に濃淡があることも否めない。

(2) 表示法

まず：グラフ化を考えるべきである。見易いというのが重要なファクターである。次に数値的情報が必要となる。グラフよりも詳細情報を含み、グラフによって大雑把に得られた情報がここで精緻化されるであろう。さらに文書情報も必要となる。ここではきわめて詳細な情報がもたらされる。

(3) 改訂と評価のタイミング

副作用情報は日々集積されるものである。ところが、データが増えるのを待つと時間がかかってしまう。なるべく早期に情報提供したいが、不正確な情報提供は却って混乱のもととなる。したがって、どのようなタイミングで

評価すればいいのかは重要なポイントとなる。

データマイニングは、これまでの歴史と伝統のある統計分析に代わる方法論では断じてない。統計家の目から見れば、統計手法の適用範囲が広がったともいえる。しかし、これまでの統計のセンスでは立ち行かない問題も多くはらんでいて、きわめてチャレンジングなトピックである。

これらの諸点を踏まえ、真に有用なシステム作りを目指さなくてはならない。

参考文献

- DuMouchel, W. (1999) Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting system. *American Statistician*, **53**, 177-90 (with discussion).
- Evans, S.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.
- 藤田利治 (2004) 医薬品の副作用自発報告によるシグナル検出の実用化に向けての検討. 2003 年度厚生労働科学研究費補助金(医薬品等医療技術リスク評価研究事業) 分担研究報告書.
- Freund, Y. and Schapire, R. (1997) A decision- theoretic generalization of online learning and an application to boosting. *Journal of Computer and System Sciences*, **55**, 119-139.
- Hand, D. J. (1998) Data mining: statistics and more? *American Statistician*, **52**, 112-118.
- Hastie, T., Tibshirani, R. and Friedman, J. (2001) *The Elements of Statistical Learning. Data Mining, Inference, and Prediction*. Springer, New York.
- 岩崎 学 (1999) データマイニングと知識発見－統計学の視点から－. 行動計量学, **26**, 46-58.
- Iwasaki, M. (2004) Signal detection : Statistical approaches. The DIA 11th Workshop on biostatistics held in Tokyo in August 2004.
- 久保田潔 (2001) 自発報告からのシグナル検出 : 英国 MCA、米国 FDA,WHO の新しい手法. 薬剤疫学, **6**, 101-108.
- 渡邊裕之・松下泰之・渡辺 篤、他 (2004) 重要な安全性情報を早期に検出する仕組み : シグナル検出の最近の手法について. 計量生物学, **25**, 37-60.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表等

岩崎 学 (2004) 欠測データの処理. 品質, **34**, 2, 46-50.

岩崎 学 (2005) 医薬品の市販後安全性情報の分析－データマイニング

的アプローチ. 理大科学フォーラム. No. 248, 30-35.

H. 知的所有権の取得状況
該当なし

2. 学会発表

藤田利治・岩崎 学：医薬品の副作用
自発報告によるシグナル検出の実
用化に向けての課題. 科研費シンポ
ジウム「医薬品の市販後安全性情報
の集積とシグナル検出」. 2004. 7.

Iwasaki, M. : Signal detection - Statistical
approaches. The 11th DIA Annual
Biostatistics Workshop. 2004. 8.

岩崎 学：医学データの統計解析とデ
ータマイニング. BioJapan 2004 特
別セミナー講演. 2004. 9.

岩崎 学：データマイニングの過去・
現在・未来. 第 18 回日本計算機統
計学会シンポジウム特別講演.
2004.10.

岩崎 学：医薬品の市販後安全性情報
の集積とシグナル検出. 科研費特別
セミナー. 2004.10.

岩崎 学：医薬データの統計解析の最
近の話題. 科研費生物統計セミナー.
2004.11.

岩崎 学：Signal detection - Statistical
approaches. 科研費生物統計セミナ
ー「医薬品の市販後安全性情報のデ
ータマイニング」(東京理科大学・
森戸記念館). 2005. 1.

岩崎 学：自発報告データベースから
のシグナル検出. データマイニング
に関する検討委員会(医薬品医療機
器総合機構). 2005. 1.

添付資料：アンケートへの回答一覧

○ アンケートの方法：インターネットによる WEB アンケート

○ アンケート期間：2004 年 12 月から 2005 年 2 月

○ 依頼と周知法：

(1) シグナル検出のシンポジウム参加者への個別メール。

(2) 日本計量生物学会のメーリングリストによる依頼

○ アンケート項目：

1. これまで本科学研究費の主催によるシンポジウムや研究会に参加したか
2. これまでの安全性情報の集積と活用の問題点
3. これからの安全性情報の集積に関する要望
4. シグナル検出のシステムについての要望
5. シグナル検出システムで障害となると思われる点（克服法も）

○ 回答者：22 名（主として製薬メーカーの安全性担当者）

○ アンケートに寄せられた回答一覧

1. これまでシンポジウムや研究会に参加したか

開催したシンポジウムの参加者にメールを送ってアンケートへの回答を依

頼したこともあり、回答者 22 名中 21 名がシンポジウム参加者であった。

2. これまでの安全性情報の集積と活用の問題点

・Data の品質、活用のための知識不足、時間とマンパワー不足

・収集担当者が収集目的を認識していない。なんでもかんでも調べようとしている（現実にそぐわない）。

・弊社では、副作用情報をシステムにて管理しているものの、十分なデータベース化ができておらず、シグナル検出を含む、副作用データの活用については模索段階です。

・製品の特定が困難なため、うまく活用できなかった。

・自発報告に関しては、評価に十分な情報の収集が難しい。詳細な情報の提供に関して医療機関の協力が得にくい環境にある。

・集積：医療関係者（医師）からの自発報告が情報の主体になるが、発現した重篤な疾患がどの位の割合で報告されているかが不明。

・活用：情報の最終的な活用目的がエンドユーザである患者であるとする、国（厚労省）－製薬業界団体の枠に縛られる（逆に言えば、もたれ合い）ため、限られた情報しか活用されていない。

・弊社では市販後部門における（グラフ・集計表作成以外のことのできる）解析担当者がいない

・企業の状況と言う観点でお答えします。1) 情報の収集内容、電子化の方

法（項目設計、コーディングを含む）が不均一。原因としては、規制要件の変化、業務・体制上の制限、IT技術の進歩によるシステム改変等色々です。

2) 入力データのQCが不十分。企業のデータベースが、実は当局への報告や進捗管理のための道具に過ぎず、解析用データの様な均質なデータ蓄積を目指していないという側面があります。

3) 活用するには、相当なデータ処理スキルが必要。上記の問題に加え、解析用データにくらべ、データベース構造が格段に複雑である点も障害となります。さらに、今後は個人情報保護法への対応は如何に有るべきかも問題です。過去に患者本人の同意も無く収集した情報は活用していいのでしょうか？

- ・自己の問題として、データ集積の努力に見合った解析ができていない。

- ・企業から重篤、未知で軽微でない副作用・感染症の情報が集約され、副作用情報として公開されています。これはこれで意義あることですが、どうしても対応が遅れてしまいます。

- ・個別症例についての情報はリッチである反面、集積として見た場合、バイアスが大きく、特にレポートバイアスは看過できない。各社、情報収集手順、MRの教育により、努力を行っている場合もあるが、医師サイドのレポートバイアスを排除することはできない。また、一企業で特定分野（疾患、薬剤）について多くの情報を収集できることは稀であり、パブリックなシステムが必要である。

- ・市販後の知識は少ないですが、集めた安全性情報からシステムティックにシグナルを見つけ出すことがなされていなかったと思います。

- ・ネガティブイメージ：企業の受身的対応と当局の消極的対応（機械的・膠着的・表層的なアプローチと運用）広範かつ多面的な分析がなされなかった
- ・企業が収集している情報と、行政当局が収集している情報に差があるように感じられる。また、同一成分の情報が各企業に分散し、有効な活用が出来ない。医療機関からの安全性情報についても、医師個人の興味や学会の流れなどにより収集情報に偏りが感じられることが多い。

- ・これまでは当局対応を主体として情報の収集が行われてきており、結果として膨大な情報が集積されているという状況にある。今後は、有益な情報を迅速かつ適切に抽出できるよう、データ入力ルールも含め、意思の統一が必要と思われる。

- ・規制当局は、新薬承認後すべての薬剤について、市販後調査の6年分の生データを収集しているが、データベースとして、研究用にも活用しているとは、まったく思えない。

- ・薬による有害事象（と思しき場合も含む）が発生した場合、AEシートによって詳細を報告する形を取っているが、医師側の認知不徹底による報告怠慢、また医薬品メーカーからのフィードバックの遅滞等が大きな問題と感じる

- （特に前者。手間がかかるので、医師はあまり報告したがる傾向にある

のでは?)

- ・安全性情報を目的をもって集積されていないので、いざ解析をしようと思おうと限定された用途にしか使用できない。また、薬効分類及び薬剤名を過去のデータを含めて統一することが必要であると思う。

- ・産官学の連携が弱いのではないのでしょうか? シグナル検出では、米国 Phrma と FDA のワーキンググループのような活動が望まれます。

3. これからの安全性情報の集積に関する要望

- ・ICH3 極を含めて、統一性、互換性を確保していただきたい

- ・目的を限定する

- ・シグナル検出を行うために、データベースをどのように整備していくべきかを知りたい。

- ・重複した情報を除外するようにお願いしたい。

- ・医療機関からの報告をもっと推進してほしい。

- ・医療機関 (または、医師個人) の厚労省報告の (ペナルティを課した) 義務化によって、少なくとも重篤な症状の発症は、政府が国家として把握する姿勢を示して欲しい。

- ・治験なみの DM が必要

- ・企業が個々にデータを保持するのは、そろそろ時代遅れではないかと思えます。企業から運用資金を調達して、少なくとも日本国内の情報については一元管理する組織、データベースの運用は出来ないか? と思えます。また、法

規制による報告制度による情報収集のみでは、重篤例に偏る点が情報活用という点では価値を下げると考えます。

- ・解析目的によっては、ビタミン、輸液等の主要でない併用薬のような詳細情報は集積不要とする方法論についても、方向性を判り易く示して頂ければありがたいです。

- ・新薬については、治験情報では不十分であり、市販後に重篤な副作用が見つかる場合があります。したがって、新薬については、因果関係とは無関係に有害事象としてバイアスを含まない情報を集約し、シグナル検出に活用した方がよいと思います。

- ・ICH の報告対象規定 (重篤、因果関係) にとらわれず、バイアスを少なくかつ広く (因果関係を問わず) 収集する制度が必要である。また、コーディングルールの統一 (MedDRA の功罪) も必要である。

- ・柔軟でタイムリーな情報収集体制と up-to-date な解析法の適用、各企業で収集したデータの有効な活用方法の考案

- ・情報が氾濫しても活用できない。集積した情報から何が重要であるかを見極められるか否かが必要。

- ・データ入力ルールの徹底が求められる中で、特に、情報源の適切な分類は必要不可欠である。例: 自社品が、他社における調査・試験で対照薬として使用された場合など

- ・企業から提出されている、安全性定期報告や再審査申請等の市販後調査報告を行政がデータベース化して、公開する事も必要と思われる。

・これこそが、科研費を用いた研究テーマだと思います。研究用としても使えない何かの事情があるのでしょうか。私はあるとまったく思いません。

・情報のオープンさと誰でも利用可能なこと。情報公開のスピード、公平性への配慮。消費者（ユーザ）保護の原則にて活動いただきたいです。

・1) 迅速なフィードバック 2) より簡便でアクセスしやすい報告システムの構築

・安全性情報で使用する項目を特定し、集積する。データの品質水準を定義し、ある程度均一の水準を確保する。用語及びコードの統一

・医療機関からの直接報告の質を高めることかと思えます。

4. シグナル検出のシステムについての要望

・互換性、平易性

・分母のないシグナルの検出よりも、分母のある集団使用成績調査などのシグナル検出の方がもっと大事

・統計学を専門に学んだ者でなくても使えるシステムになるのでしょうか。自社単独の副作用情報の集積量で検出が可能か。不可能ならば、どのような手立てがあるのか。

・何らかの形で被疑薬とされた製品を特定できるものにして欲しい。情報保護の観点から困難かとは思いますが、一般名と製品コードを示す等検討して頂きたい。

・現在米国 Lincoln 社と契約して FDA-AERS データベースに登録されて

いる薬剤のシグナルスコア

(EBGM/PRR) を算出できるシステムを利用しているが、日本でもこのようなシステムを構築して欲しい。

・現在の数学的処理の手法は、多国籍企業によって販売される大型医薬品について適用ができるものの、情報が少ない医薬品についてシグナル検出することはできない。何か、よい手法はないのでしょうか。

・シグナルディテクションが各社で可能となるように、データベースの公開（使用料支払い可）

・設問の意図が良く分かりませんが、PMDA が検討しているシステムについての要望、というふうに解釈してお答えします。GPS のような、計算プログラム作成自体が困難な手法は採用して欲しくないと思います。例えば、将来「GPS でシグナルが出たからコメントを提出せよ」と PMDA に要求されたとしても、まともに対応できる企業は日本にどれほど有るのでしょうか。

・ぜひ、同システムについての公表・教育の場をお願いいたします。

・データマイニングの具体案を知りませんのでコメントできません。

・グローバルなシステム（データ、手法）であること、検出した後に、次のステップとして、恐らく個別の症例を見直し事となるが、その時、対象となった自社のものでないデータについてもレポートを取り出せるようなシステムを望む。

・副作用は保守的に検出できるシステムの方が良いと思います。

・自発報告だけがシグナル検出の対象になるのかどうか？自発報告に限らず、入手可能なすべての安全性情報をシグナル検出の対象にすべき（アプローチは検討の余地あり）

・情報提供が必要不可欠であるので、医療関係者の協力が必須。

・感度および特異度の算出するための指標が必要である。（MedDRA用語を品目問わず添付文書用語と対応させることは難しく、また、各事象の既知・未知を活用する場合でも、品目担当者間での評価のバラツキが散見されるため、感度・特異度を適切に求めるのには不適と考えられる。）

・企業が収集するデータには、限界があるので、公の機関が主導を取り、広く情報を収集する事が必要だと思う。また、このシステムで検出される（と思われる）シグナルには、旬があると思うので、タイムリーな情報公開が必須と思う。

・これまで、何回かプレゼンを聞いて、なるほど有益であると認識を新たにしました。しかしながら日本国内のデータへの小さな適用事例も示されないのは残念でなりません。

・情報公開のスピード、誰でも普通に、かつ無料でアクセス可能なことを希望します。

・アクセスしやすいシステムの構築に尽きるのでは？

・シグナル検出の手法が各団体で異なるので手法の統一、あるいは適用範囲を明確化し、これまでは予測できなかった（予測するのに時間がかかった）

関連性を検出できるような体制が必要であると思う。

・シグナル検出後の対応をどうするのかにつきます。日本は疫学データベースが存在しないため、ケースコントロールやコホート研究が低調です。現状ですと、シグナル検出後、詳細検討で注意喚起の可否を検討になりますが、臨床疫学的な検討もできる環境作りが望まれます。

5. シグナル検出システムで障害となると思われる点（克服法も）

・シグナルと認定するための方法論（ガイドラインの発行が必要と思われる）安全性の部門に統計学、データマネジメント等のシグナル検出に必要な人材がいなか、少ない(規制をかけてでも人材の補充や育成を急ぐ必要がある)

・有害事象としてはPTコードでは細かすぎるし、SOCでは大まかすぎる。と、いって、HLTやHLGTが妥当な分類とも言えない。併用効果の探索で薬剤コードを使用する場合、MedDRAよりはまじだがシグナル検出のための分類がきっちりとなっていない

・古い症例と新しい症例ではデータの質が異なっている。MedDRAコーディングのばらつき。一社で保持する症例データの量の少なさ。使用者側の統計の専門知識の低さ。

・副作用用語の統一（MedDRA）と用語の読替の部分で、企業間に差が出るのではないかと思われる。

・シグナル検出を有効に活用するための大規模なデータベースがまだ集積さ

れていない。企業や医療関係者からの個別症例報告、企業の定期報告も含めたデータベースを作成してほしい。

- ・情報量が少ないドメスティック医薬品をどう扱うか。

- ・医学的判断の関与をシステム化できないか

- ・障害は思い付きますが、克服法を提案できる段階ではありません。よって、問題点のみお答えします。1) システム設計、データベース等への実装上の問題：分析対象集団の設定方法、薬剤、有害事象のグルーピング方法、シグナルが検出た有害事象について、新規性の有無を機械的に判定する仕組みと、その正確さを維持する仕組み シグナルが検出た有害事象が、未知である場合 既知の有害事象に対する、新たなシグナルである場合、ユーザインターフェイス設計、システム化後のバリデーション。2) その他の問題：「発生傾向の著しい変化」を如何に定義し、検出するか。

- ・重大な有害事象症状に関しては、その絶対数が注目され、データベース中の多寡を云々しても意味が無いのではないか。

- ・重篤な副作用に繋がる危険信号を十分に分析し、それらを医学的に関連付ける必要があると思います。

- ・医師（既知、未知、疾患領域、重篤の解釈）、報告企業等によるレポーティングバイアスが最大の障害であり、次に販売期間、頻度の大きな特定の事象の存在が障害と考えられる。制度面の対応として、医療機関側への報告制度

（当局から医療機関への指導、監査、服薬指導料のペナルティ等）の改善等。システム面の対応として、臨床検査を伴なう事象、疾患分野で頻度の高い事象など、事象の検出、報告過程による分類、薬剤毎に、治験時に最も高頻度であった事象のレポーティングを標準指標としてデータベースの信頼性を評価するような工夫。

- ・安全性部門に統計の専門家を配置できるだけのマンパワーが社内にあるか心配です。

- ・過度な期待と機械的・膠着的な運用 ⇒常に性能評価を行いシステムの地道に性能改善に努めていくべき（予算化必要）

- ・今後、「有害事象」という観点で収集された情報と、「消費者情報」が収集されることになると、基本データの信頼性が揺らぐ可能性がある。

- ・因果関係判定の精度。客観的に判定できるか否かがポイントと考えます。

- ・検出されたシグナルに対して、これまでの集積評価とは異なった視点で、かつ人的評価の部分を最大限省いた形で適切に評価できるか？

- ・データベースの構築。医療現場からの情報提供の義務化。あまり過激では困りますが、意識改革。

- ・日本国内のデータでなければ、価値がありません。規制当局に出しているデータは一覧表程度のデータで、シグナル検出の研究用には使えません。一覧表程度のデータでも、更なる研究のためのデータの再集積のためにも役立ちます。

・各種営利団体間での利害が問題にならないかと思えます。対策として、公平な機関（ユーザ重視の立場に立った）を設立して運用という方法を取ってはどうかと思えます。

・現場からの報告がなければ、検出は難しいが、現場の認識は薄い。理由の一つとして、医師卒前教育課程において、医薬品認可に関する教育はほとんどなされていない、もしくは市販前に偏っているという点が考えられる。今後は現場にて密接に、また真っ先に関わる事になる市販後調査の話題を何らかの科目で取り上げる事が必要なのではないか。

・市販後データは治験ほど管理されて集積されていないので不明確なデータもあると考えられるので、最低限の集積するデータを特定し、意図をもって集積していくことが必要であると思う。また、過去集積されたデータをどのように活用していくかは重要な問題であると思う。

・いつどのタイミングで実施し、誰が結果を検討するのかという問題です。結果を企業へ送付するだけだと、企業にとって大きな負担となるでしょう。上記活用を考えている場合は、判定基準を FDA 並に高くするべきと考えます。

分担研究報告書

医薬品の副作用自発報告によるシグナル検出の実用化に向けての検討

分担研究者： 藤田 利治（国立保健医療科学院 疫学部 疫学情報室長）
岩崎 学（成蹊大学 工学部 経営・情報工学科 教授）
研究協力者： 松下 泰之（東京理科大学大学院 工学研究科）

研究要旨

医薬品等安全性情報報告制度などの自発報告制度は未知の重篤な副作用を検出するための最も強力な手段であり、ファーマコヴィジランスでの必須のシステムである。欧米諸国では、自発報告による副作用情報を蓄積した大規模データベースが構築されており、これに基づいて統計的手法を用いて副作用のシグナルを検出するシステムについての検討が進められて、自発報告制度に基づく副作用情報のさらなる有効活用が図られつつある。統計的手法によるシグナル検出を日本において実用化するための検討を行うことが、この分担研究の課題である。

本報告では、第1に、欧米で実用化されているシグナル検出の統計的手法について整理した。英国 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) の Proportional Reporting Ratio (PRR)、WHO Uppsala Monitoring Centre (UMC) の Bayesian Confidence Propagation Neural Network Method (BCPNN)、および米国 Food and Drug Administrations(FDA) の Gamma-Poisson Shrinker Program (GPS) の計算方法や閾値について解説した。

第2に、米国 FDA の AERS (Adverse Event Reporting System) データベースの 2001 年および 2002 年の実データにそれらのシグナル検出手法を適用して諸手法間の特徴を検討した。提唱されている閾値を用いた場合、薬剤名が確認された 2002 年のデータにおいて検出されたシグナル数は、PRR が 18,251 件(6.4%)、BCPNN が 15,726 件(5.6%)、GPS が 2,970 件(1.1%)であった。PRR が最も多くのシグナルを検出し、また GPS での EB05 による検出基準が他の手法と異なっていた。また、PRR と BCPNN では 98.8%の薬剤・有害事象の組合せで一致した結果であったが、EB05 > 2 を閾値とした場合の GPS は他の手法とやや様相を異にしていた。各手法についての異なる年次間でのシグナルの検出結果の再現性を検討した結果、いずれの手法もシグナルの再現性は十分に高いとはいえず、かなりの偽陽性を含んでいる可能性が示唆された。

第3に、統計的なシグナル検出の現状と今後についての考察を行った。今日までの検討のほとんどは、さまざまな既存の自発報告データベースに提案された手法をレトロスペクティブに適用して、既に従来の方法で検出された薬剤の副作用がより早く検出できるか否かを判定するものであった。しかしながら、既知となったその副作用が最初にいつ検出されたのかを決めることは困難であり、シグナル検出の統計的手法に有利な方向に歪んだものになっている可能性が指摘されていた。シグナル検出の手法をプロスペクティブに用いた場合に、従来の伝統的な専門的評価などによるファーマコヴィジランス活動に対して十分な上積み価値があるのかを、シグナル検出の手法を適用するデータベースにおいて実際的に検討することが重要であることを指摘した。また、早急な安全対策につなげるためには、検出されたシグナルは迅速・的確に評価されなければならない、検出されるシグナルの量は評価を行う人的資源に見合うものでなければならない。日本において副作用の統計的なシグナル検出を業務として導入するに当たっては、多くの実際的な検討が必要であることを具体的に指摘した。

A. 研究目的

医薬品等安全性情報報告制度などの自発報告制度は未知の重篤な副作用を検出するための最も強力な手段であり、ファーマコヴィジランスでの必須のシステムである。市販後の安全性シグナルを早期に検出することを助ける統計的手法の開発への関心が払われることが多くなってきている。欧米諸国では、自発報告による副作用情報を蓄積した大規模データベースが構築されており、これに基づいて統計的手法を用いて副作用のシグナルを検出するシステムについての検討が進められて、自発報告制度に基づく副作用情報のさらなる有効活用が図られつつある¹⁾。

従来、自発報告の評価は、医学・薬学の専門の知識を持った評価者によって個々に専門的評価がなされてきた。一方、自発報告のデータに対する統計的アプローチは過去においては低調であった。その理由は、自発報告の短所と関連している。副作用発生にかかわる頻度を算出することができず、過少な報告しかなされず、しかも系統誤差（バイアス）が含まれ可能性の高いノイズの大きなデータに対して、統計的推測を行ったとしても妥当な推論など行いえない、との自然な発想によるところが大きかった。

しかしながら、マーケティング、金融などのビジネスの世界でノイズの大きな大規模データベースから意味のある情報を抽出するデータマイニング（knowledge discovery in database）が注目され、様々な分野への応用がなされるようになってきた。データマイニングとは、期待されるよりも高い頻度で発生する首尾一貫した強い関連を検出するために、大規模なデータベースを探索する統計的技術の総称である。日本と異なり、健康にかかわる情報を蓄積して生きている人のために活用することの社会的合意が伝統的になされている欧米諸国においては、副作用の自発報告についても過去からの膨大な情報の蓄積がなされてきた。例えば、米国 FDA の AERS データベース（Adverse Event Reporting System）などには、1969 年以降の約 300 万件の自発報告の蓄積があるとのことである²⁾。膨

大な数の自発報告について個々に専門的評価を行うことは極めて大きな労力を要し、また重大な副作用の見逃しの危険の増加も懸念される。こうした状況において、自発報告の大規模データベースを活用して、統計的手法を用いて副作用のシグナルを検出するデータマイニングの検討が進められ、専門的評価を支援するシステムが実用化されつつある。

本分担研究の目的は、こうした諸外国での最近の動向を参考にして、わが国の副作用の自発報告の実態に即した副作用の統計的手法によるシグナル検出の実用化に向けた検討を行うことである。最終年度である平成 16 年度には、①欧米で実用化されているシグナル検出の統計的手法について整理し、②米国 FDA の AERS データベースの実データにそれらのシグナル検出手法を適用して諸手法間の特徴を検討し、③統計的なシグナル検出の現状と今後についての考察を行った。

B. 研究方法

シグナル検出の統計的手法について整理（①）と統計的なシグナル検出の現状と今後についての考察（③）については、文献情報の収集を行うとともに、第 20 回薬剤疫学国際会議（フランスのボルドー：2004 年 8 月 22 日から 25 日）に参加して最新の情報を収集した。

実データを用いたシグナル検出の諸手法間の特徴の検討（②）については、一般に提供されている AERS データベースの 2001 年と 2002 年のデータを用いた。統計解析には SAS（Statistical Analysis System）を用い、IML（Interactive Matrix Language）プロダクトなどを利用して最尤法によるパラメータ推定などを実施した。

（倫理面への配慮）

本研究においては、個人情報あるいはヒト生体資料を扱うことはなく、倫理面の特段の配慮は該当しない。

C. 研究結果および考察

1. シグナル検出の統計的手法

シグナル検出のための統計的手法がいくつか開発されて、実際に用いられている。すなわち、①英国 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: MHRA (旧 Medicines Control Agency: MCA) の Proportional Reporting Ratio^{3,4)}、②WHO Uppsala Monitoring Centre (UMC) の Bayesian Confidence Propagation Neural Network Method⁵⁾、および③米国 Food and Drug Administrations(FDA) の Gamma-Poisson Shrinker Program⁶⁾ である。これらのいずれの手法も、発生頻度の分母となるデータを欠いており、分子データのみを使用している (numerator-based methods)。そして、特定の薬剤・有害事象の組合せの相対的な報告頻度の増大の非比例性 *disproportionality* を、統計的に検出してシグナルとするものである。これらの手法については渡邊ら⁷⁾によって既に簡潔に紹介されている。

シグナル検出のもととなるデータは、行に薬剤を列に有害事象を取り、その報告件数を度数とする表1のような度数表である。この種のデータは、フラットファイルともよばれる。

表1が通常の統計分析で扱われる度数表と異なる点は、薬剤の種類 *m* および有害事象の種類 *p* がきわめて多く、表のセル数が膨大であることである。例えば、米国 FDA の AERS データベースにおいては、7,000 超の事象コードと 8,000 超の薬剤が含まれ、その薬剤・有害事象の組合せは 1,170 万ペアに達するという²⁾。また、自発報告件数が多いといってもセル数が膨大なため、個々のセルの度数は小さく、1件や2件といったセルがかなりの割合を占めている。

表1における特定の薬剤と特定の有害事象に注目すると、それらとそれら以外という表2のような 2×2 分割表ができる。この表のもととなる確率は表3のように定義される。また、これらの表が層別されたものであるとき、第 *k* 層の度数には *n_{11k}* のように添え字に層を示す記号 *k* を付して表わす。

1) Proportional Reporting Ratios (PRR)^{3,4)}

英国 MHRA で用いられている方法であり、PRR

の算出式およびその対数を取ったものの近似的な標準誤差は以下の通りである。定量的シグナル指標である PRR は、報告割合の比である。

$$PRR = \frac{n_{11}/n_{1+}}{n_{21}/n_{2+}} = \frac{P_{11}}{P_{21}}$$

$$SE(\log_e PRR) = \sqrt{\frac{n_{12}}{n_{11}n_{1+}} + \frac{n_{22}}{n_{21}n_{2+}}}$$

以下の3つの条件を満たす場合 (閾値) に、「シグナルあり」と判断する。

① $PRR \geq 2$

② $\chi^2 = \frac{n_{++} (|n_{11}n_{22} - n_{12}n_{21}| - n_{++}/2)^2}{n_{1+}n_{2+}n_{+1}n_{+2}} \geq 4$

③ $n_{11} \geq 3$

PRR は、他の手法と比べて計算が容易であり、最も理解しやすい手法である。しかし、③のために2件以下の頻度の低い有害事象の報告ではシグナルとはならない点は留意する必要がある。

また、オッズ比である ROR (Reporting Odds Ratio) も使用されており、非比例性を検討する他の手法よりも、理論的にはバイアスの少ない方法であることが指摘されている⁸⁾。一方、ROR と PRR は実際にはほとんど同じ結果となることから、ROR を替わりに用いる利点はないともいわれている⁴⁾。

$$ROR = \frac{(n_{11}/n_{21})}{(n_{12}/n_{22})} = \frac{n_{11}n_{22}}{n_{12}n_{21}}$$

$$SE(\log_e ROR) = \sqrt{\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}}$$

2) Bayesian Confidence Propagation Neural Network Method (BCPNN)⁵⁾

WHO の UMC で用いられている方法であり、ベイズ流のアプローチを用いている。事前分布と尤度から計算される事後分布

$$IC_{ij} (\text{information component}) = \log_2 \{P_{ij} / (P_{i+}P_{+j})\}$$

に基づいて評価する。特定の薬剤と特定の有害事象の評価を行うことが目的であるため、 IC_{11} の推定が重要である。定量的シグナル指標である IC の推定には、ベイズ流のアプローチを用いる。周辺確率 P_{i+} および P_{+j} にはベータ分布を、同時確率 P_{ij} にはディリクレ分布を用いている。 P_{i+} に関するベ

ータ分布のパラメータを α_1 と α_2 ($\alpha_1 + \alpha_2 = \alpha$)、 P_{ij} に関するベータ分布のパラメータを β_1 と β_2 ($\beta_1 + \beta_2 = \beta$)、 P_{ij} に関するディリクレ分布のハイパーパラメータを γ_{11} 、 γ_{12} 、 γ_{21} 、 γ_{22} とする。これらの分布の事前分布としては無情報事前分布を用いており、それぞれ

$$\alpha_1 = \beta_1 = 1, \alpha = \beta = 2, \gamma_{11} = 1$$

である。データ取得後の事後分布における IC_{11} の

$$V(IC_{11}) = \left(\frac{1}{\log_e 2}\right)^2 \times \left[\frac{n_{++} - n_{11} + \gamma - \gamma_{11}}{(n_{11} + \gamma_{11})(1 + n_{++} + \gamma)} + \frac{n_{++} - n_{1+} + \alpha - \alpha_1}{(n_{1+} + \alpha_1)(1 + n_{++} + \alpha)} + \frac{n_{++} - n_{+1} + \beta - \beta_1}{(n_{+1} + \beta_1)(1 + n_{++} + \beta)} \right]$$

期待値とその分散は、次のとおりである⁹⁾。

$$E(IC_{11}) = \log_2 \frac{(n_{11} + \gamma_{11})(n_{++} + \alpha)(n_{++} + \beta)}{(n_{++} + \gamma)(n_{1+} + \alpha_1)(n_{+1} + \beta_1)}$$

ただし

$$\gamma = \gamma_{11} \frac{(n_{++} + \alpha)(n_{++} + \beta)}{(n_{1+} + \alpha_1)(n_{+1} + \beta_1)}$$

そして、95%確率区間の下限が0より大きい場合(閾値)に、「シグナルあり」と判断する。

3) Gamma-Poisson Shrinker (GPS) Program⁶⁾

GPSはかつてFDAで用いられていた方法であり、現在は薬物相互作用を考慮したMGPS (Multi-Item Gamma Poisson Shrinker)を用いている²⁾。GPSは層別されたデータを用いて調整した推定値を算出するが、BCPNNのICと基本的には同じである。

非比例性の指標として、相対報告率 relative report rate (RR)を考える。

$$RR_{ij} = \frac{n_{ij}}{E_{ij}}, \quad E_{ij} = \sum_k \frac{n_{i+k} n_{+jk}}{n_{++k}}$$

E_{ij} は期待値、 k は層化のための変数であり、FDAでは層化変数として性別、年齢、報告年を用いている。層化による調整は他の手法にはないものであり、交絡因子の制御が統計モデルに当初から組み込まれている点の一つの特長である。尤も、他の手法についても、拡張することによって容易に層化による調整を行うことが可能である。

計算方法としては層化による調整を行わない場合もほぼ同じであることから、ここでは層化は考

えないことにする。ここで、 n_{ij} を平均 μ_{ij} のポアソン分布からの観測値と仮定する。興味あるパラメータとして $\lambda_{ij} = \mu_{ij} / E_{ij}$ を考え、このパラメータの事前分布に2つのガンマ分布の有限混合を仮定する。 λ の事前分布、尤度および事後分布は、次のとおりである。

λ の事前分布

$$\pi(\lambda; \alpha_1, \beta_1, \alpha_2, \beta_2, P) = P g(\lambda; \alpha_1, \beta_1) + (1-P) g(\lambda; \alpha_2, \beta_2)$$

$$\text{平均: } P \alpha_1 / \beta_1 + (1-P) \alpha_2 / \beta_2$$

$$\text{分散: } P(1-P)(\alpha_1 / \beta_1 - \alpha_2 / \beta_2)^2 + P \alpha_1 / \beta_1^2 + (1-P) \alpha_2 / \beta_2^2$$

$$\text{ただし、 } g(\lambda; \alpha, \beta) = \beta^\alpha \lambda^{\alpha-1} e^{-\beta \lambda} / \Gamma(\alpha),$$

$$\Gamma(\alpha) = \int_0^\infty e^{-t} t^{\alpha-1} dt$$

尤度

$$L(\theta) = \prod_{ij} \{ P f(N_{ij}; \alpha_1, \beta_1, E_{ij}) + P(1-P) f(N_{ij}; \alpha_2, \beta_2, E_{ij}) \}$$

$$f(n; \alpha, \beta, E) = (1 + \beta/E)^{-\alpha} (1 + E/\beta)^{-\alpha} \Gamma(\alpha + n) / \Gamma(\alpha) n!$$

λ の事後分布

$$Q_n = P f(n; \alpha_1, \beta_1, E) / [P f(n; \alpha_1, \beta_1, E) + (1-P) f(n; \alpha_2, \beta_2, E)]$$

$$E(\lambda | N = n) = Q_n (\alpha_1 + n) / (\beta_1 + E) + (1 - Q_n) (\alpha_2 + n) / (\beta_2 + E)$$

$$E(\log(\lambda) | N = n) = Q_n [\Psi(\alpha_1 + n) - \log(\beta_1 + E)]$$

$$+ (1 - Q_n) [\Psi(\alpha_2 + n) - \log(\beta_2 + E)]$$

ただし、 $\Psi(x)$ は $\log[\Gamma(x)]$ の導関数であるディガンマ関数

$$\Psi(x) = \Gamma'(x) / \Gamma(x)$$

GPSは、5つのパラメータ(各ガンマ分布の2つずつパラメータと混合割合パラメータ)をもつ柔軟性の高い統計モデルになっている。計算は、反復法によって $L(\theta)$ を最大にすることにより、5つのハイパーパラメータ $\theta = (\alpha_1, \beta_1, \alpha_2, \beta_2, P)$ を推定する。 θ の初期値としては $\theta = (\alpha_1 = 0.2, \beta_1 = 0.1, \alpha_2 = 2, \beta_2 = 4, P = 1/3)$ が提案されている⁶⁾。

λ の幾何平均(EBGM; Empirical Bayes Geometric Mean)は次のとおりであり、これは RR_{ij} の縮小推定値 shrinkage estimate と呼ばれる。

$$EBGM_{ij} = \exp \left\{ E \left[\log(\lambda_{ij}) \mid n_{ij} \right] \right\}$$

手法を開発したDuMouchelはシグナル検出の基準を設定するのではなく、薬剤・有害事象の組合せをEBGMやRRなどを大きさの順に並び替えて順位付けを行い、専門的な観点から評価することを強調した⁶⁾。

その後、 λ の事後分布の累積分布関数を用いて5%点EB05を算出することが提案され、FDAでは