

< 教育報告 >

平成 22 年度専門課程
生物統計分野 1

薬剤有害反応の自発報告に基づくシグナル検出のための 統計的手法に関する研究

安齋達彦

Statistical signal detection methods based on spontaneous adverse drug reaction reports

Tatsuhiko ANZAI

Abstract

Several statistical procedures for detecting new adverse drug reactions (ADRs) have been proposed and used based on spontaneous reports of adverse events (AEs) associated with a drug. These procedures aim to detect a specific drug-AE combination as a signal with higher “risks”, having an unexpectedness which implies that the observed number is higher than expected. In this study, we focus on the Gamma Poisson Shrinker (GPS) method employed by the Food and Drug Administration (FDA), and try to expand the method from the empirical Bayes model to the fully Bayes model. An application of the conventional and the expanded methods to the Adverse Event Reporting System (AERS) data of the FDA, shows that the estimated risks of signals by the fully Bayes model were close to, but a little smaller than those by the empirical one. As a result, some signals, especially for that with small expected values, detected by the empirical Bayes model did not detected as signals by the fully Bayes model.

Keyword: fully bayes model, adverse drug reactions, signal detection, spontaneous reports, adverse event reporting system (AERS).

Thesis Advisors: Kunihiko TAKAHASHI, Toshiro TANGO

I. はじめに

医薬品の使用は疾病の治療に対して良い効果をもたらす反面、いわゆる副作用などといった有害な反応を起こす可能性もある。このような薬剤と有害反応の関連を検討するために、その自発報告データを活用し、「それまで知られなかったか、もしくは不完全にしか立証されていなかった薬剤と有害事象との因果関係の可能性に関する、さらに検討が必要な情報」をシグナルとして検出する統計的手法がいくつか提案されているが、中でも近年、GPS法をはじめとするベイズ流の手法が注目を集めてきている。GPS法では薬剤 i と有害反応 j の組合せ (i, j) について一般的に期待頻度 ξ_{ij} と実際の報告数 c_{ij} の比として考えられるリスクの大きさ λ_{ij} についてベイズ推定を行うが、 λ_{ij} の事前分

布の5つの超パラメータに最尤推定量を用いる経験ベイズ推定が採用されている。当然それらの超パラメータは λ_{ij} の推定に影響を及ぼし、DuMouchel[1]でも、経験ベイズ推定はわずかなデータの変化にも影響を受けるため、超パラメータにも分布を仮定したフルベイズ推定への拡張が、より安定した推定を与えるだろうと述べられている。しかし実際GPS法におけるフルベイズ推定の検討は行われておらず、経験ベイズとフルベイズによる推定で λ_{ij} の推定がどの程度異なるのかは明らかになっていない。

また従来のGPS法では期待頻度 ξ_{ij} は既知の値として扱われ、自発報告に基づいて推定されている。しかしこの自発報告データは無作為抽出されたものではなく、たとえば有害反応の報告が実際の発生数より過少に報告されるなどの問題点がある。このような問題は当然 ξ_{ij} の推定、さら

指導教官：高橋邦彦（技術評価部）
丹後俊郎（医学統計学研究センター）

に λ_{ij} の推定にも影響を及ぼすと考えられる。そこで ξ_{ij} の変動を積極的に取り入れる一つの方法として、 ξ_{ij} にも分布を仮定したフルベイズ推定の適用が考えられる。

そこで本研究では GPS 法における λ_{ij} の事前分布の 5 つの超パラメータに対して分布を仮定したフルベイズモデル、さらに期待頻度にも分布を仮定したフルベイズモデルを検討し、実データの解析を通して従来の経験ベイズ法と比較して、リスクの大きさ λ_{ij} の推定や検出されるシグナル、順位について、それぞれのモデル間でどのような違いがでるか検討する。

II. GPS 法とその拡張

GPS 法¹⁾は薬剤 i における有害反応 j の報告件数 c_{ij} が、それぞれ独立にポアソン分布 $c_{ij} \sim \text{Poisson}(\lambda_{ij}\xi_{ij})$ に従うと仮定し、リスクの大きさ λ_{ij} の事前分布に混合ガンマ分布 $\text{MixedGamma}(\alpha_1, \beta_1, \alpha_2, \beta_2, \pi)$ を仮定する。ここで期待頻度 ξ_{ij} は既知の値として、薬剤 i の報告数 n_{+i} 、有害反応 j の報告数 n_{j+} を用いた $\xi_{ij} = n_{+i} n_{j+} / N$ によって推定される。

このとき GPS 法ではまず λ_{ij} の事前分布の 5 つの超パラメータを最尤推定量として求め、それを用いた経験ベイズ法によって λ_{ij} の事後分布を推定している (EB 法)。本研究では、それらのパラメータに無情報な事前分布を仮定したフルベイズモデル (FB 法) を考え、MCMC 法によって λ_{ij} の事後分布の推定を行う。

さらに BCPNN 法の中で用いられているアイデアをもとに、期待頻度 ξ_{ij} についても確率変動を考慮したフルベイズモデル (ExFB 法) を検討する。

手法ごとに λ_{ij} の事後分布を推定し、 λ_{ij} の推定値は従来の GPS 法と同じ $\exp(\log \lambda_{ij} \text{の事後平均})$ を用い、 λ_{ij} の事後分布の下側 5% 点をシグナル判定のための指標とした。

III. 実データの解析による手法の比較

AERS データの 2009 年 7 月から 9 月に報告された女性の第一被疑薬、さらに MedDRA/J の分類に基づき、SOC「筋骨格系および結合組織障害」かつ、その中で報告数の多かった HLGT「筋骨格系および結合組織障害 NEC」と「関節障害」に該当する有害反応を抽出した。このデータには総報告数 7,233 件が含まれ、薬剤 688 種、有害反応 56 種であった。

3 手法での解析の結果、手法間で極端な λ_{ij} の推定の違いは見られなかったが、特に期待頻度の小さいものでは FB 法・ExFB 法の λ_{ij} の推定値、下側 5% 点がそれぞれ EB 法よりも小さく推定されていた (図 1)。一方、ExFB 法と FB 法についてはほとんど違いが見られなかった。そのため期待頻度が比較的小さいものについて、EB 法で検出されたシグナルが FB 法・ExFB 法では検出されないものもいくつかあった。

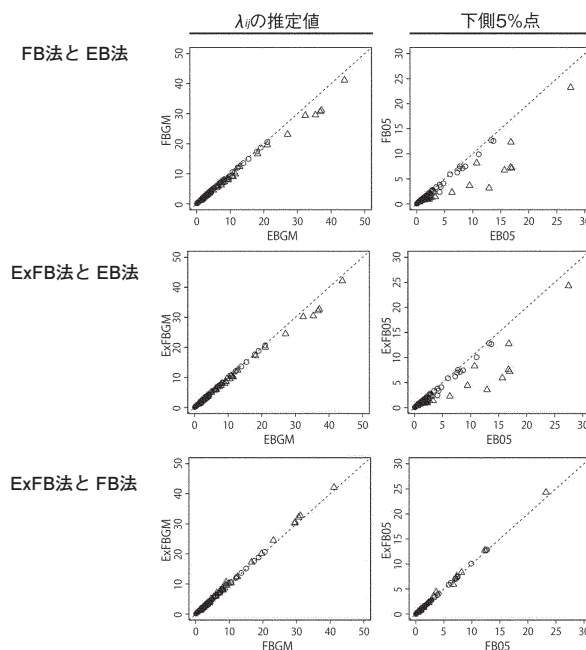


図1 λ_{ij} の推定値および下側5%点の散布図。△は $\xi_{ij} < 0.2$ のもの。

V. 考察

DuMouchel らはフルベイズ推定が経験ベイズ推定よりも安定したものになるであろうと述べているが、その違いがどの程度あるのかについては明確になっていなかった。本研究における実データの解析を通して、それらの程度や傾向が観察できたと考えられるが、もちろんこれらの推定結果はデータに依存してくる。そのため今後さらに異なるデータを用いた解析なども行い、より詳細な特徴の検討が必要であろう。

VI. まとめ

本研究は従来の経験ベイズ法による GPS 法について、フルベイズモデルへの拡張を検討した。実データの解析の結果、その推定に極端な違いは見られなかったものの、フルベイズ推定を行うことによってリスクの大きさ λ_{ij} の推定値や下側 5% 点の値が従来法より小さくなり、特に期待頻度が小さいものについては、期待頻度が大きいものに比べてその影響が大きく現れることが観察された。

文献

- [1] DuMouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting system (with discussion). The American Statistician. 1999; 53(3):177-202.

< 教育報告 >

平成 22 年度専門課程
生物統計分野 2

第 1 選択および第 2 選択の化学療法を受けた進行非小細胞肺癌患者の QOL —無作為化比較試験のメタアナリシス—

松田彩子

Quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients receiving first-line and second-line treatment or subsequent systemic therapy : A meta-analysis of randomized controlled trials

Ayako MATSUDA

Abstract

Objective: For advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients, the only treatment option is the palliative therapy, with the aim of prolonging overall survival and improving disease-related symptoms and quality of life (QOL). However, there has been no meta-analysis of previous studies reporting QOL outcomes following such a palliative treatment. We consider that it is important to evaluate not only survival and/or response rates, but also the QOL of patients with advanced NSCLC receiving palliative chemotherapy. It is also important to assess the QOL of advanced NSCLC patients from first-line to second-line treatment. **Method:** We performed a systematic review and a meta-analysis of QOL outcomes following each of the effects of first-line and second-line treatment for advanced NSCLC patients. **Results:** Global QOL was significantly different between the treatments during first-line and second-line treatment, while the survival rate that was the primary outcome in clinical trials was not significantly different between the treatments. **Conclusions:** The number of trials of treatments of advanced NSCLC has increased, especially when the main objective is to avoid disease progression. If QOL assessments are performed and QOL is included as a treatment outcome, patients will gain useful information in selecting suitable chemotherapy regimens that take QOL into consideration.

Keywords: quality of life, advanced non-small cell lung cancer (advanced NSCLC), chemotherapy, meta-analysis, systematic review

Thesis Advisors: Kazue YAMAOKA, Toshiro TANGO

I. 目的

進行非小細胞肺癌患者の治療は、緩和を目的とした治療であるため、治療効果を評価する際、生存率 (Survival rate) や奏効率 (Response rate) だけでなく、患者の QOL 全体についても評価する必要があると考える。そして QOL 評価は、第 1 選択の化学療法 (First-Line treatment) および第 2 選択の化学療法 (Second-line treatment) のそれぞれの段階で、患者の治療選択肢を考えるひとつの指標として、QOL 評価による治療効果を検討する必要があると考える。本研究は、進行非小細胞肺癌患者の治療効果を、QOL の変化の相違という観点からメタアナリシスにより比

較検討することを目的とした。また、先行研究の結果と比較し、本研究の対象論文の傾向を確認するために、生存率と奏効率についても対象論文のメタアナリシスを実施した。

II. 研究デザインと方法

システマティックレビューおよびメタアナリシスを実施した。

1. 適格条件

1.1 対象患者

第 1 選択の化学療法では、化学療法の施行歴のない進行非小細胞肺癌患者、第 2 選択の化学療法では、第 1 選

指導教官：山岡和枝 (技術評価部)

丹後俊郎 (医学統計学研究センター)

択の化学療法でプラチナ製剤中心の化学療法を受け無効であった進行非小細胞肺癌患者を対象とした。

1.2 対象研究

無作為化比較試験とした。

1.3 比較する治療

第 1 選択の化学療法ではシスプラチン (Cisplatin; CDDP) 中心の化学療法とカルボプラチン (Carboplatin; CBDCA) 中心の化学療法、第 2 選択の化学療法ではドセタキセルとゲフィニチブを比較した論文を対象とした。また、QOL の調査票に the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 または、the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) を用いて QOL を評価した論文を対象とした。

2. データの抽出

化学療法前 (ベースライン) と 12～17 週の間に測定させたデータを収集した。効果の指標 (effect size) は、QOL においてはベースラインより QOL の改善を示した患者数より算出した改善率 (Resolution rate) とし、生存率と奏効率においては、1 年間の死亡数および完全奏功と部分奏功を合わせた全奏効 (Overall response) を呈した患者数より算出した相対危険度 (Relative risk) とした。

3. 統計解析

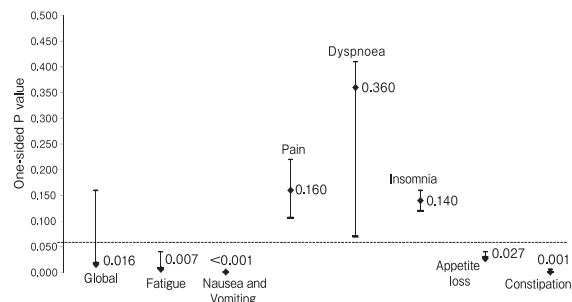
主要な解析として、変量効果モデル (random-effects model) である DerSimonian Laird の方法 [1,2] を実施し、感度分析として、母数効果モデル (fixed-effects model) を実施した。研究間のバラツキを評価するための均質性の検定に関しては、 χ^2 検定を実施し検討した。推定値と 95% 信頼区間を求めるために丹後のプログラム [1] を利用した。プログラム言語は S-plus である。

effect size が論文より得られなかった場合、片側 P 値を用いて、 P 値の統合 [1] を実施した。この際、検出力の高い逆正規法を実施した。

Ⅲ. 結果

(1) 第 1 選択の化学療法

6 論文を確定し、全体で 3,182 名の患者が、シスプラチン中心の化学療法 (1,580 名) またはカルボプラチン中心の化学療法 (1,602 名) に無作為化された。用いられていた QOL 評価は EORTC QLQ-C30 による評価のみであった。想定していた effect size が得られなかったため、総合 QOL スケールの GQOL および個別の症状の次元 (Fatigue, Nausea and vomiting, Pain, Dyspnoea, Insomnia, Appetite loss, Constipation) において、片側統合 P 値を算出した (図 1)。治療間において、GQOL および個別の症状の次元 (Fatigue, Nausea and vomiting, Appetite loss, Constipation) において治療間で異なり、カルボプラチン中心の化学療法はシスプラチン中心の化学療法より QOL が有意に高いことが示された。また、1 年生存率 ($P = 0.451$) と奏効率 ($P = 0.603$) は、治療間において、ともに有意な違いはなかった。



下限: P 値が掲載または算出できたが評価項目の方向性 (positive or negative) が記載されていない論文において、"CBDCA 中心の化学療法の方が優位な結果ではない" と判断し (negative の場合: $p_{ij} = 1 - p_{2i}/2$)、片側統合 P 値を算出した場合の最小値。

上限: P 値が掲載または算出できたが評価項目の方向性 (positive or negative) が記載されていない論文において、"CBDCA 中心の化学療法の方が優位な結果である" と判断し (positive の場合: $p_{ij} = p_{2i}/2$)、片側統合 P 値を算出した場合の最大値。

図 1 P 値の統合 (片側 P 値の取りうる範囲を考慮)

(2) 第 2 選択の化学療法

がん治療はいくつかの段階において継続的に行われる。そこで、第 2 選択の化学療法以降における QOL 評価についても検討を試みた。3 論文を確定し、全体で 2,116 名の患者が、ドセタキセル (1,056 名) またはゲフィニチブ (1,060 名) に無作為化された。QOL 評価には FACT-L が用いられていた。総合 QOL スケールを表す FACT-L total において、ゲフィニチブはドセタキセルより改善を示した ($P < 0.001$)。症状面を表す Lung Cancer Scale (LCS) では、治療間において、改善に有意な違いは認められなかった ($P = 0.149$)。また、6 カ月無増悪生存率は治療間で有意な違いはなく ($P = 0.206$)、奏効率ではゲフィニチブはドセタキセルより有意に高かった ($P = 0.034$)。

Ⅳ. 考察

本研究では、進行した非小細胞肺癌患者に対する第 1 選択および第 2 選択の化学療法それぞれにおいて、主要評価項目である生存率では治療間で有意な違いは認められなかったが、総合 QOL では治療間で有意な違いが認められた。患者の治療選択肢のひとつとして、QOL を考慮することに意義があるのではないかと考えられた。

Ⅴ. まとめ

今後、緩和を目的とした治療の効果の臨床試験において、生存率や奏効率に QOL 評価を加えること、そして、治療期間中に患者に QOL 評価が実施されることが課題であると考ええる。

文献

- [1] 丹後俊郎. 医学統計学シリーズ 4 メタ・アナリシス入門. 東京: 朝倉書店; 2009.
- [2] Petitti DB. Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis. Oxford NY: Oxford University Press; 2000. p.116-7.