ハザード関数を用いた有害事象の好発時期の推定

福島 彰^{*1,*3}, 広岡 禎^{*1}, 柏木 渉^{*1}
佐野正樹^{*1}, 伊藤国夫^{*2}, 大橋靖雄^{*3}

Estimation of Occurrence Peaks of Adverse Events Using Hazard Functions

Akira FUKUSHIMA^{*1,*3}, Tadashi HIROOKA^{*1}, Wataru KASHIWAGI^{*1}, Masaki SANO^{*1},
Kunio ITOH^{*2}, Yasuo OHASHI^{*3}

^{*1} Clinical Data Management Dept, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd
3 F, Kandabashi Park Bld, 1-19 Kandanshiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0054, Japan

^{*2} Drug Safety Information Dept, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd

^{*3} Department of Biostatistics, School of Health Science and Nursing, University of Tokyo

〈Abstract〉

Objective : The incidence rate is used frequently in drug safety assessment. The incidence rate of adverse events is defined as the number of patients experiencing a certain adverse event divided by the number of patients administered a drug in spite of duration of administration (observation). In post-marketing surveillance, the duration of administration (observation) typically differs by patient and most of the analyses fail to take into account the differences in duration of administration (observation). Therefore, we investigated the usefulness of hazard functions in a drug safety assessment using the interim results from Clinical Experience Investigation of the oral anticancer drug, TS-1.

Methods : About three thousand patients with gastric cancer were enrolled in this Clinical Experience Investigation. TS-1 was administrated orally twice daily. One course consisted of consecutive administration for 28 days and 14 days rest. Administration was repeated in two courses. Hematological measurements, stomatitis, anorexia, nausea/vomiting, diarrhea, malaise were analyzed. Adverse events were evaluated in accordance with the criteria of the Japan Society for Cancer Therapy, which were established based on criteria established by the WHO. Time to occurrence of an adverse event was calculated from the first day of administration until the adverse event was first observed. Hazard functions were estimated by smoothing methods using kernel functions.

Results : The occurrence of adverse events using smoothed hazard functions had one peak around 10 days in the first course and decreased by administration rest. With the resumption of administration, the occurrence increased again. The occurrence in the second course were less than that of the first course.

Conclusion : The occurrence peaks of adverse events were estimated graphically by smoothed hazard functions. We conclude that hazard functions are useful as an analytical tool in drug safety assessment.

Key words : hazard function, smoothing method, kernel function, adverse event

^{*1} 大鵬薬品工業株式会社 DM 部 ^{*2} 大鵬薬品工業株式会社安全性情報部 ^{*3} 東京大学大学院医学系研究科

別冊請求先 : 〒 101-0054 東京都千代田区神田錦町 1-19 神田橋パークビルディング 3 F
大鵬薬品工業株式会社 DM 部 福島 彰

結 論

医薬品の安全性評価では、要約指標として発現割合が頻繁に用いられる。有害事象（副作用）の発現割合（R）は、薬剤の投与期間および観察期間の長さとは無関係に、有害事象（副作用）が発現した症例数（X）を薬剤が投与された症例数（N）で割ったもの（ $R=X/N$ ）として定義される¹⁾。治験では、治験実施計画書において、投与期間および観察期間が明確に定められているため、発現割合は安全性評価の要約指標として適切な指標であると考えられる。一方、市販後の使用実態調査（以下、市販後調査という）では、投与期間および観察期間が長くなるにつれて症例数が減り、有害事象（副作用）の発現件数が見かけ上少なくなる。

このため、発現割合だけで結果の解釈を行うと有害事象（副作用）の発現を過小評価してしまう。しかしながら、市販後調査では発現割合を用いて安全性の評価を行う場合が多く、症例毎の投与期間および観察期間の違いを考慮した解析はほとんど行われていない。

症例毎の投与期間および観察期間の違いを考慮した解析としては、有害事象（副作用）の初発時期に関して、Kaplan-Meier 法を用いて、累積発現率曲線を推定することが考えられる。しかし、累積発現率曲線から有害事象（副作用）の発現パターン（好発時期）を推定することは容易ではない。

そこで、有害事象（副作用）の発現パターン（好発時期）を推定するために、ハザード関数を適用することを考えた。TS-1 カプセル使用成績調査の中間集計²⁾を対象として、安全性評価におけるハザード関数の有用性について検討を行った。

方 法

1. 解析に用いたデータ²⁾

TS-1 カプセル使用成績調査の中間集計のデータを用いて解析を実施した。TS-1 カプセルは、1999 年 1 月に胃癌の効能で承認された経口の抗悪性腫瘍薬である。薬剤の適正使用に関する情報を収集することを目的として、発売直後から 3,000 例に達するまで、ほぼ全例の使用成績調査

を実施した。

2000 年 3 月までに 4,166 例が登録された。投薬が開始された 3,883 例のうち 3,321 例の調査票が回収され、安全性の評価症例は 3,294 例であった。何らかの副作用が発現した症例は 74.1% (2,441/3,294) であり、承認時と同様な結果 83.2% (233/280) を示した。

TS-1 の投与スケジュールは 28 日連日経口投薬と 14 日間休薬をあわせた 42 日間を基本的に 1 クールとし、使用成績調査では 2 クール終了後に調査票を回収した。

添付文書には、投与期間中は 2 週間に 1 回以上、とくに 1 クール目は頻回に臨床検査を実施することが記載されており、1 週間隔あるいは 2 週間隔で臨床検査の測定および臨床所見の評価を行う症例が多かった。

2. 解析項目

TS-1 の臨床検査値データおよび臨床所見データを用いて、以下の解析を行った。治験時の TS-1 の主な有害事象のうち、血液学的検査 4 項目（血色素量、白血球数、好中球数、血小板数）および臨床所見 5 項目（口内炎、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、全身倦怠感）を解析項目とした。各項目の程度については、日本癌治療学会の「固形癌化学療法効果増強の判定基準」に従い、G 0（症状なし）、G 1（軽度）、G 2（中等度）、G 3（高度）、G 4（極めて高度）の 5 段階にグレード分類して評価した。薬剤との因果関係は問わないが、記載医師が異常変動として判断し、グレードが投与前値から 1 段階以上悪化した場合をイベントとし、イベントの初発時期に着目して解析を行った。なお、イベントの認められなかった症例は、投与終了日を右側打ち切りデータとして取り扱った。

3. ハザード関数

ハザード関数は、単位時間にイベントが起こる確率として定義される。単位時間を 1 日とし、 t 日目のリスク集合（ t 日目の直前まで、イベントの発生していない、薬剤を投与している症例数）を $n(t)$ 、 t 日目にイベントの発生した症例数を $d(t)$ とする。このとき、 t 日目のハザード関数は以下の式（ h ）で定義される。

Fig. 1 Occurrences of adverse events using hazard functions

Fig. 2 Occurrences of adverse events using hazard functions

$$h(t) = \frac{d(t)}{n(t)}$$

ここで、 t 日目にイベントの発生した症例数 $d(t)$ は、 t 日目の検査の 1 回前の検査から t 日目での検査までに発生したイベント数をすべて含んだものである。

9 個の解析項目に関して、ハザード関数を図示すると Fig. 1, Fig. 2 になる。

4. 平滑化ハザード関数

Fig. 1, Fig. 2 の結果より、ハザード関数は投与日毎（観察日毎）の変動が激しいうえに、推定量としても非常に不安定であるため、平滑化を用いてハザード関数の推定を行った。

本研究では、核関数を用いてハザード関数の平

滑化を行った。 t 日目の核関数による平滑化ハザード関数は「ハザード関数の重み付き線形和」として定義され、以下の式 ($\hat{h}$) で表される。

$$\hat{h}(t) = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^k K\left(\frac{t-t_i}{b}\right) h(t_i)$$

ここで、 t_i (日目) はイベントが起きたときの時点 ($i=1, 2, \dots, k$; t_k は最終のイベントが起きたときの時点) である。

核関数による平滑化ハザード関数を算出するためには、式 ($\hat{h}$) において b , $K(*)$ を事前に設定することが必要である。 b は平滑化パラメータと呼ばれ、重み付き線形和における「線形和を取るデータの個数」に対応する。一方、 $K(*)$ は核関数と呼ばれ、重み付き線形和における「重み」に

対応する。一般に、平滑化パラメータ、核関数の違いによって平滑化ハザード関数の形状が異なることも考えられるため、これらの設定根拠について以下に記載する。

なお、平滑化ハザード関数の推定は統計パッケージ SAS (Ver.6.12) を用いて行った。

4.1 平滑化パラメータ

平均2乗誤差 (MSE) の最小になる値を平滑化パラメータとして設定した。平均2乗誤差は以下の式で表される。

$$MSE = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k E(\hat{h}(t_i) - \tilde{h}(t_i))^2$$

ここで、 k はイベントが起きた時点の数、 $\hat{h}$ は平滑化ハザード関数、 $\tilde{h}$ は真のハザード関数 (未知) である。

平均2乗誤差は分散 (バラツキ) の項とバイアスの項に分解できる。平滑化パラメータ (b) を大きくすれば、バラツキは小さくなり滑らかなハザード関数が得られるが、バイアスが大きくなる。逆に、平滑化パラメータ (b) を小さくすれば、バイアスは小さくなるが、バラツキが大きく刺々しい曲線になる。このため、平滑化パラメータ (b) の選択は最終的に分散とバイアスのトレードオフの問題に帰着する。このときによく利用される基準が、平均2乗誤差の推定量としてのクロス・バリデーション (CV) 平方和の最小化である^{3,4)}。CV 平方和は以下の式で表される。

$$CV(b) = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \left(\frac{h(t_i) - \hat{h}(t_i)}{1 - S} \right)^2$$

ここで、 $h(t_i)$ は時点 t_i のハザード関数、 $\hat{h}(t_i)$ は時点 t_i の平滑化ハザード関数、 $S = \frac{K(0)}{b}$ である。

TS-1 カプセル使用成績調査の中間集計では、1週間単位あるいは2週間単位で臨床検査の測定および臨床所見を評価する症例が多かったことを考慮し、7, 14, 21, 28 の中で CV 平方和の最小になる値を平滑化パラメータ (b) として設定した。

4.2 核関数

一般的に用いられている Epanechnikov Kernel を選択した。しかし、核関数の平滑化は区間の端点で推定精度が悪くなる傾向があるため⁵⁾、Modified Epanechnikov Kernel を核関数として

選択した⁶⁾。Modified Epanechnikov Kernel は以下の式で表される。

1) $b \leq t \leq t_k - b$ のとき、

Epanechnikov Kernel :

$$K(x) = 0.75(1-x^2) \quad \text{for } -1 \leq x \leq 1$$

2) $0 < t < b$ のとき、 $q = \frac{t}{b}$ に対して

Modified Epanechnikov Kernel :

$$K(x) = 0.75(1-x^2)(\alpha_E + \beta_E x)$$

for $-1 \leq x \leq q$

3) $t_k - b < t < t_k$ のとき、 $q = \frac{t_k - t}{b}$ に対して

Modified Epanechnikov Kernel :

$$K(x) = 0.75(1-x^2)(\alpha_E + \beta_E x)$$

for $-q \leq x \leq 1$

ここで、 $x = \frac{t - t_i}{b}$ 、 $\alpha_E = \frac{64(2-4q+6q^2-3q^3)}{(1+q)^4(19-18q+3q^2)}$ 、

$\beta_E = \frac{240(1-q)^2}{(1+q)^4(19-18q+3q^2)}$ である。

結 果

1. 平滑化パラメータ

9 個の解析項目に対して、CV 平方和が最小になる値 (b) を算出した。2 項目 (白血球数、口内炎) で $b=14$ 、6 項目 (好中球数、血小板数、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、全身倦怠感) で $b=21$ 、1 項目 (血色素量) で $b=28$ が選択された。各解析項目の好発時期の比較に強い関心があることを考慮して、平滑化パラメータを全項目ともに $b=21$ に設定して平滑化ハザード関数の推定を行った。

2. 血液学的検査項目

結果を Fig. 3 に示す。血液学的検査項目では、1 クール目の投薬期間 (1 日～28 日)、とくに薬剤の投薬を開始してから 10 日近辺で発現率がピークとなり、その後は休薬期間 (29 日～42 日) の最終日に相当する投与 42 日まで漸減した。

3. 臨床所見項目

結果を Fig. 4 に示す。臨床所見項目では、1 クール目の投薬期間 (1 日～28 日)、とくに薬剤の投薬を開始してから 7 日～10 日近辺で発現率がピークとなり、その後は休薬期間 (29 日～42 日) の最終日に相当する投与 42 日まで漸減した。食欲不振、悪心・嘔吐は、他の臨床所見項目よりも少し

Fig. 3 Occurrences of adverse events using smoothed hazard functions (smoothing parameter=21)

Fig. 4 Occurrences of adverse events using smoothed hazard functions (smoothing parameter=21)

早い時期にピークを迎えていた。2クール目の投与再開とともに発現率は再び上昇したが、これらの有害事象の発現率は1クール目の発現率と比較して小さかった。

考 察

1. ハザード関数の有用性

医薬品の使用実態下で実施される市販後調査では、投与期間および観察期間が長くなるにつれて症例数が減り、有害事象（副作用）の発現件数が見かけ上少なくなる。したがって、発現割合だけで結果の解釈を行うと有害事象（副作用）の発現

を過小に評価してしまう。しかしながら、市販後調査では発現割合を用いた安全性データの要約が中心で、症例毎の投与期間および観察期間の違いを考慮した解析はほとんど行われていない。症例毎の投与期間および観察期間の違いを考慮した解析としては、有害事象（副作用）の初発時期に着目して、Kaplan-Meier 法を用いて累積発現率曲線を推定することが考えられる。しかしながら、累積発現率曲線から有害事象（副作用）の発現パターン（好発時期）を推定することは容易ではない。

そこで、有害事象（副作用）の発現パターン（好

発時期)を推定するために、ハザード関数を適用することを考えた。結果として、有害事象の発現率のピーク時期が7日～10日近辺であること、食欲不振、悪心・嘔吐は他の検査項目に比べて少し早い時期にピークを迎えていることがわかった。

ハザード関数を適用することで、有害事象の好発時期を視覚的に捉えることができた。また、有害事象間の発現パターンの違いについて容易に比較検討することができた。これらの成果は、従来の発現割合を用いた安全性の解析では得られなかったものである。

本研究では、イベントの初発時期に着目してハザード関数の推定を行った。しかしながら、初発時期に限定する必要はなく、同種のすべてのイベントすなわち再発イベントに対する解析もハザード関数を用いて行うことができる。TS-1カプセル使用成績調査の中間集計でも、血液学的検査項目、臨床所見項目において再発イベントが多く認められている。イベントの初発時期だけでなく、再発時期を取り扱うことでさらに精度の高い解析結果を得ることが期待される。

以上述べたように、ハザード関数は、医薬品の安全性の評価において、有用な解析手法の1つであると考えられる。

2. 解析結果の安定性

ハザード関数は投与日毎の変動が激しいうえに、推定量としても不安定であるため、平滑化を用いてハザード関数の推定を行った。一般に、平滑化ハザード関数の形状は核関数および平滑化パラメータの値に影響される。しかし、核関数の種類にはあまり影響しないことが先行研究の結果で示されている⁷⁾。そこで、区間の端点における推定精度を考慮してModified Epanechnikov Kernelを核関数として選択した。平滑化パラメータの値としては、各解析項目の好発時期の比較に強い関心があったため、全項目ともに $b=21$ に設定し、平滑化ハザード関数の推定を行った。平滑化パラメータが異なれば、推定される曲線の形状が大きく異なることも考えられる。しかしながら、平滑化パラメータを $b=7, 14, 28$ に設定した時の曲線の形状と比較しても、平滑化パラメータの違いに

よる曲線の形状の差はほとんどなく、発現率のピークはすべて7日～10日近辺にあった。このため、解析結果は頑健であると考えられる。

3. 今後の課題 (区間打ち切り)

すでに述べたように、本研究ではイベントの初発時期に着目して解析を行った。しかしながら、イベントの発現時期は臨床検査項目の測定時期および臨床所見項目の評価時期に大きく依存する。たとえば、通院間隔が1週間の外来患者の場合、薬剤の投与を開始してから1週間後にイベントの発現が認められても、それは薬剤の投与開始から7日後のいずれかの日にイベントが起きたのであって、7日後にイベントが起きたことだけを意味するわけではない。この状況をイベントの発現時期は「区間打ち切りを受けている」という。現実の市販後調査では、臨床検査項目の測定および臨床所見項目の評価を毎日行うことは不可能であるため、ほとんどの症例はイベントの発現時期に関して区間打ち切りを受けていると考えられる。TS-1カプセル使用成績調査の中間集計でも、添付文書に投与期間中は2週間に1回以上、とくに1クール目は頻回に臨床検査を実施することが記載されており、1週間隔あるいは2週間隔で臨床検査の測定および臨床所見の評価を行う患者が多かった。このため、イベントの発現時期を正確に捉えるためには、区間打ち切りを考慮した解析が必要である。区間打ち切りを考慮した解析方法については、今後検討を行っていく必要があると考える。

結 論

市販後調査では、症例毎に投与期間および観察期間が異なる。しかし、これらの違いを考慮した解析はほとんど行なわれていない。そこでTS-1カプセル使用成績調査の中間集計を対象として、安全性評価におけるハザード関数の有用性について検討を行った。ハザード関数を用いることにより、有害事象の好発時期を視覚的に捉えることができた。ハザード関数は、医薬品の安全性の評価において有用な解析手法の1つであると考えられる。

謝辞

草稿の段階で貴重なコメントを頂きました先生方に厚くお礼を申し上げます。

文 献

- 1) 中上節夫, 森川敏彦. 医薬統計学—医薬品開発のための統計学—サイエンティスト社, 1992 : 505-23.
- 2) 伊藤国夫. 安全性モニタリングを実施した TS1 カプセルの全例使用成績調査—中間集計結果と実施上の問題点—. 薬剤疫学 2001 ; 6 (Suppl) : S 22-3.
- 3) 丹後俊郎. 統計モデル入門. 朝倉書店, 2000 : 103-5.
- 4) Hastie TJ, Tibshirani RJ. *Generalized Additive Models*. London : Chapman and Hall, 1990 : 46-7.
- 5) 柏木宣久, 柳本武美. 平滑化法とそのソフトウェア. 応用統計学 1990 ; 19 (2) : 79-92.
- 6) Klein JP, Moeschberger ML. *Survival Analysis Techniques for Censored and Truncated Data*. New York : Springer-Verlag, 1997 : 152-63.
- 7) Hess KR, Serachitopol DM, Brown BW. Hazard function estimators : a simulation study. *Statistics in Medicine* 1999 ; 18 (22) : 3075-88.