

数理モデルを用いたがん化学療法における医薬品評価に関する研究

2016 年度

京都薬科大学 課程博士学位論文

地寄 悠吾

課程博士 学位論文 内容の要旨

薬学専攻・博士課程

氏 名: 地寄 悠吾 (Yugo Chisaki)

学位論文題目: 数理モデルを用いたがん化学療法における医薬品評価に関する研究

はじめに

医薬品の特性を正しく評価することは、効率的かつ迅速な医薬品開発、あるいは薬物治療時の適正使用や個別化医療のために重要であり、効果・副作用や薬剤経済的な観点などさまざまな面からの医薬品評価が行われている。薬物治療においては特に医薬品の有効性の評価が重視されるが、薬学的な面からは副作用対策のための評価や予測にも関心が持たれており、その評価・解析方法に関する研究が行われている。また、近年の薬物治療では抗がん剤等の高額な医薬品が用いられることも多くなり、医薬品の効果・副作用だけでなく治療費や薬剤費などの費用を考慮に入れた費用対効果分析も行われる。このような医薬品評価は、数学的手法を用いたいわゆるファーマコメトリクス研究のひとつとして位置づけられる。

最近の医薬品評価研究においては、医薬品の効果・副作用や患者の病態の変化に関して、その経時的推移を説明することを目的とした研究がさかんに行われ、時系列データに対する適切な数理モデルによるデータのモデルあてはめや、その結果に基づいたシミュレーションによる将来予測が行われる。このような手法は **Modeling & Simulation (M&S)** と称され、特に医薬品開発において活用されている。

本研究では、薬物治療における **M&S** の時系列データ解析への適用について、がん化学療法における生存期間の経時的推移をもとにした費用対効果の評価、およびゲムシタビン/シスプラチンがん化学療法による骨髄抑制時の血球数変動経時的推移の母集団モデル解析とベイジアン法による推移予測、を行うための解析手法の構築を目的とした検討を行った。

[第一章] がん化学療法における生存時間推移をもとにした費用対効果評価手法の構築

がん化学療法において、近年では高額な医薬品が出現し、効果だけでなくその費用も含めた総合的な評価を行う必要がある。そこで本研究では、文献値を用いてモンテカルロシミュレーションによりがん化学療法における確率的費用対効果モデルの **M&S** 手法を構築することを目的とした検討を行った。シミュレーションにあたっては、がん化学療法に必要な費用に加えて副作用に対する薬学的治療に関わる費用も考慮した。構築した手法の適用例として、非小細胞肺癌に対するシスプラチン+イリノテカン (**IP**) 療法、カルボプラチン+パクリタキセル (**TC**) 療法、シスプラチン+ゲムシタビン (**GP**) 療法、シスプラチン+ビノレルビン (**NP**) 療法に着目し、これらのレジメン間での費用対効果の比較を行った。費用対効果モデルには、生存期間や治療継続可能期間で示される薬剤の効果に関する指標、主な副作用の発症頻度と重症度、および **Quality of Life (QOL)** の内容を考慮して定義される各副作用についての効用値を用いた。薬剤費及びその他の治療等に関する費用は日本国内の薬価及び算定基準を用いた。架空患者 1,000 名を想定し、それぞれの患者での生存期間や副作用発症をモンテカ

ルロシミュレーションにより確率的に発生させ、そこから質調整生存年 (Quality Adjusted Life Years; QALY) および増分費用効果比 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio; ICER) を計算した。異なる 2 種のレジメン間での費用対効果の比較を行うための指標として、増分効果 (QALY の増分) を横軸に、増分費用を縦軸にプロットした図において、増分効果が正で、かつ ICER がある閾値以下となる部分の割合を費用対効果の観点からの「優れている割合 (Percent of Superiority; %SUP)」と定義し算出した。その結果、4 種のレジメン間での比較において GP 療法が最も費用対効果的に優れており、例えば閾値を ICER=\$70,000/year とした場合、GP 療法に対する %SUP は 50% 以上であった。以上、本研究では費用対効果評価に関して確率的な比較を行う新しい M&S 手法を構築し、本手法はがん化学療法における薬剤経済学的な観点からの治療法の選択に有用と考える。

[第二章] ゲムシタビン/シスプラチンがん化学療法における血球数変動経時的推移の母集団解析とベイジアン予測手法の構築

骨髄抑制は抗がん剤において深刻な副作用のひとつであり、しばしば用量規制因子となる。本研究では、骨髄抑制による血球数の経時的変化を予測するための M&S 手法を構築することを目的とし、血小板 (PLT)、赤血球 (RBC)、白血球 (WBC) の経時的推移に着目した。まず、統計分布のひとつであるアーラン分布関数を利用して骨髄抑制を説明できる母集団薬力学モデルを構築した。加えて、ベイジアン法により抗がん剤治療開始後の血球数の投与期間中の最低値 (Nadir)、及び Nadir になるまでの期間 (T_{nadir}) の予測を試みた。27 名のがん患者から得られた 61 コース、472 ポイントのそれぞれの血球数データを用いて母集団解析を行った。さらに外来患者を想定し、これらの患者から得られている投与開始 8 日目のみの 1 ポイントの測定値からベイジアン推定を行ったところ、Nadir に関しては PLT、RBC において比較的良好な予測性を示した。一方で、 T_{nadir} の予測性は十分とはいえなかった。予測性が十分でない場合もあり、予測結果は十分注意して用いる必要があるが、今回検討した M&S による副作用予測はがん化学療法の補助療法を考える際に有用と考える。

総括

以上、本研究では薬物治療における M&S の時系列データ解析への適用を目的として、費用対効果の評価、骨髄抑制時の血球数変動経時的推移の評価を例として、その評価手法の構築を行った。これまで M&S は医薬品開発での適用例が多かったが、本研究では特に薬物治療の場で得られるデータを活用した医薬品評価・ファーマコメトリクスの新しい展開を提案するものである。今回構築した手法はさまざまな薬剤に適用可能であり、適切な薬剤の選択や個別化医療などの医薬品適正使用のための理論的根拠に基づいた意思決定を支援することで医療に貢献できるものと考えられる。

目次

緒論.....	1
本論	
第一章. がん化学療法における生存時間推移をもとにした費用対効果評価手法の構築	
1.1 諸言.....	4
1.2 方法.....	5
1.3 結果.....	13
1.4 考察.....	17
1.5 小括.....	19
第二章. ゲムシタビン/シスプラチンがん化学療法における血球数変動経時的推移の母集団解析とベイジアン予測手法の構築	
2.1 諸言.....	20
2.2 方法.....	21
2.3 結果.....	32
2.4 考察.....	42
2.5 小括.....	44
総括.....	45
Appendix.....	46
謝辞.....	49
引用文献.....	50
論文目録.....	58

緒論

近年、医薬品に関して現象を数式で示し、シミュレーションを用いて評価する (Modeling & Simulation: M&S) 医薬品評価が行われている (1)。医薬品評価においては、様々な側面からその評価を行っており、例えば薬剤の血中濃度をアウトカムとした薬物動態 (Pharmacokinetics: PK) モデルや薬効あるいは副作用をアウトカムとした薬力学 (Pharmacodynamics: PD) モデルが挙げられる。また、薬剤経済学の分野では薬剤に関する費用と効果をアウトカムとする費用対効果モデルによる評価が行われている。このような M&S は、新薬の開発過程において薬物の効果と安全性を最大限にするための情報を解析し、効率的かつ迅速に開発を進めることを目的として利用されており、あらゆる臨床試験の段階 (相) で実施され次相での結果予測やそれに基づいた臨床試験デザインの設定に利用されている (2)。Veyrat-Follet らは docetaxel の第 II 相試験結果を用いて第 III 相試験における用量の設定とその結果の予測を行い (3)、Pillai らは第 II 相試験及び第 III 相試験の結果を基に M&S を用いて ibandronate の投与間隔の設定を行った (4)。このような臨床試験成績をモデル化し、次の試験のシミュレーションを行うような手法を Model-Based Drug Development (MBDD) と呼ぶ。Petra らは糖尿病治療薬における HbA1c の変動を示すモデルを作成し、糖尿病治療薬の開発に利用した (5)。Bhattaram らは実際に FDA (Food and Drug Administration) に提出された新薬を調査し、申請資料における M&S の有用性を報告している (6)。また、M&S は臨床現場でも利用されており、薬物血中濃度モニタリング (TDM, Therapeutic Drug Monitoring) におけるバンコマイシンの血中濃度予測などが行われている (7)。しかし、薬物治療の場で M&S を利用することは TDM を除くとほとんど行われておらず、簡便性を高め M&S に基づいた薬物療法の確立が必要である。M&S の目的は単に現象を数式で説明することだけでなく、医薬品の効率的かつ迅速な開発に貢献すること、あるいは適正な薬物治療に貢献することである。本研究では、薬物治療における M&S の時系列データ解析への適用について、がん化学療法における生存期間の経時的推移をもとにした費用対効果の評価、およびゲムシタビン/シスプラチンがん化学療法による骨髄抑制時の血球数変動経時的推移の母集団モデル解析とベイジアン法による推移予測、を行うための解析手法の構築を目的とした検討を行った。

薬剤経済学では、医薬品の効果や副作用のみでなく、費用を考慮に入れた医薬品評価が行われている。イギリスでは評価機関として国立医療技術評価機構 (NICE: National Institute for Health) が存在し、対象となった医療技術に関して①使用を推奨、②使用を推奨しない、③一部の患者集団において限定して推奨、の判定を行い、②となった医療技術に関しては事実上使用することが困難となる。実際に NICE は 2010 年に転移性乳がんに対するアバスチンの使用を推奨しないという勧告案を出している。日本でも薬価の制定などに関して薬剤経済的な視点が必要であるといわれており、厚生労働省は 2016 年度から試行導入する費用対効果評価の対象医薬品として、C 型慢性肝炎治療薬「ソバルティ」や抗癌剤「オブジーボ」などを挙げている。薬剤経済評価に用いられる費用対効果モデルには確率過程を理論的に扱うマルコフモデルなどが用いられ、増分費用と増分効果の比を用いた評価が主に行われている (8, 9)。特にがん化学療法では薬剤当たりの費用が高額であることに加え、抗がん剤に対する支持療

法の費用も発生するため、薬剤経済的な評価が必要となる。

薬力学モデルを用いた M&S では、母集団解析による個体間誤差と個体内誤差を考慮に入れる非線形混合効果モデル (Nonlinear Mixed Effect Model: NONMEM) (10) の手法が用いられる。母集団解析は薬物動態モデルで多く利用され、新規医薬品の開発時や、医薬品開発時には申請資料としても用いられている。さらに同様の方法で薬物動態/薬力 (pharmacokinetic/pharmacodynamics, PK/PD) モデルに対しても母集団解析が用いられている。このようなモデルは、副作用の時間的推移を含めた数理モデルとなる。例えば、Claret らは抗癌剤投与後の腫瘍の大きさを予測するモデルを作成し (11)、Houk らはスニチニブ投与後の血圧変化や疲労の副作用グレードを予測するモデルを作成した (12)。また、未知の患者に対してこのようなモデルから得られた母集団パラメータを事前確率分布とし、実測値を用いて対象患者における推移をベイズ法により予測することが可能である。

がん化学療法において、骨髄抑制は深刻な副作用であり、しばしば抗がん剤の用量規制因子となっている (13-16)。骨髄抑制は血球数の低下をもたらし、血小板 (PLT) や赤血球 (RBC)、白血球 (WBC) を減少させ、患者の病状に深刻な影響を与える。そのため、血液毒性の予防及び治療のために医療従事者が血球数の異常な変化に注意を払うことは重要であり、その時間的推移を評価することが有用であると考えられる。このような副作用の時間的推移の評価には PK/PD モデルによる母集団解析が用いられており、骨髄抑制の状態を反映した血球数の時間的変化を予測するための薬力学的モデルの作成とシミュレーションが行われている。

これまでも臨床試験で得られたデータに基づいて骨髄抑制の経時的変化を PK/PD モデルにより説明する骨髄抑制モデルが作成されてきた (17)。従来のモデルを用いて骨髄抑制変化を予測する場合には、血球数だけでなく血中濃度のデータも必要である。しかし、血中濃度サンプルを得るための患者の負担なども考えると、実際のがん化学療法中に患者の血中濃度データを得ることは難しいことが多い。そのため、普段の業務の中で得られる臨床検査値のみを用いて血液毒性の経時的変化を予測できる簡便で実用的なモデルが必要である。このようなモデルを用いることで、PK データを用いず日常的な臨床検査値を基にモデルを作成することが可能である。本研究ではこのようなモデルにより骨髄抑制による血球数推移の薬力学モデルを作成し、加えてベイズ推定により、作成された母集団薬力学モデルによる骨髄抑制の経時的変化の予測性を評価することを目的とした。

本研究では、抗がん剤治療において、経済的な側面と副作用に関して数理モデルを用いて医薬品評価を行うことを目的とした。

第一章では、肺がん患者におけるがん化学療法レジメンを費用対効果の点から比較するため、モンテカルロシミュレーションによる M&S を用いた医薬品評価を行った。このような費用対効果の解析では、これまでマルコフモデルが用いられてきたが、本研究では生存時間解析と副作用発生確率を基にしたモンテカルロシミュレーションを用いた解析を行った。本方法の利点として、全体の分布を経時的に評価している点があげられる。

第二章では、GC (ゲムシタビン+シスプラチン) 療法における骨髄抑制の時間的推移をモデ

ル化し、ベイズ推定を用いた予測を行った。骨髄抑制の時間的推移モデルは、これまで生理学的モデルによる PK/PD モデルが行われてきたが、本研究では実臨床での実用性に着目し、PK データを用いない PD モデルによる解析を行い、加えて骨髄抑制による血球数の最低値の予測を行った。

第一章. がん化学療法における生存時間推移をもとにした費用対効果評価手法の構築

1.1 緒言

抗がん剤は通常その効果に期待が持たれ、臨床研究でも効果を評価されることが多い。がん化学療法において、生存期間 (Overall Survival: OS) などが効果に関する指標として用いられる。加えて、生活の質 (Quality Of Life: QOL) のことを考慮に入れると、嘔吐や骨髄抑制のようながん化学療法中の副作用 (Adverse Events: AEs) の治療も重要である。そのため、がん化学療法と副作用に対する支持療法の両方の費用を考えることは、患者にとって医療の質にかかわる重要な問題である (18, 19)。がん化学療法の費用は高額であり、患者と社会の両方にとって大きな負担である。例えば、米国国立癌研究所によるとアメリカ合衆国における 2010 年のがん化学療法に関する費用は 1,570 億ドルであった (20)。モノクローナル抗体や、低分子標的薬などが標準治療となりつつあることもあり、新しく高額な抗がん剤が出てくるため医療支出は増加し続けている (21)。そのため、効果が高いだけでなく、効果に見合った費用の治療法が望まれる。

薬剤経済学は、医薬品や治療法の評価を行う分野であり、そのための手法として費用対効果分析が行われている (22, 23)。薬剤費用対効果分析における M&S では、主に薬剤効果と費用の情報を収集し、数理モデルを用いた解析を行う。すでにいくつかのがん種において、最適ながん化学療法レジメンを選択するための費用対効果分析が行われている (24-26)。これらの費用対効果分析の目的は 2 つあるいはそれ以上のレジメンを増分効果に対する増分費用の割合という観点から比較することである。薬物治療という点から最も費用対効果の高い最適なレジメンを選択するために治療効果と AEs の発生頻度、重篤度の両方を考慮に入れる必要がある (27)。本研究で、我々はがん化学療法における薬剤費用に焦点を当て、抗がん剤と AEs の治療と予防に対する支持療法の費用に基づいた費用対効果分析を目的とした。

費用対効果分析では、抗がん剤の効果と副作用の発生率を考慮に入れた確率的数理モデルに基づいた M&S が用いられており (23, 28-30)、治療や使用薬剤の意思決定に用いられる。このようなモデルとして、患者の状態変化を示すマルコフモデル (31) や、増分費用効果比 (incremental cost-effective ratio: ICER) (32) のような指標が用いられている。しかし、臨床研究の結果や添付文書のような文献情報では中央生存時間や副作用発生率のような制限されたデータしか得られず、情報として不十分なことが多い。このような制限の下、最適なレジメンの費用対効果分析を行うためのより簡潔で実用的な M&S が必要である。

本研究では、AEs に関する薬物治療を考慮に入れた実用的な数理モデルに基づく M&S を提案した。本法の例として、効果に差がほとんどないが副作用の発生率に差がある非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) におけるシスプラチン+イリノテカン (IP) 療法、カルボプラチン+パクリタイキセル (TC) 療法、シスプラチン+ゲムシタビン (GP) 療法、シスプラチン+ビノレルビン (NP) 療法の 4 レジメンの比較を多施設共同第 3 相試験 (Four-Arm Cooperative Study: FACS) (33) における結果に基づいて行った。

1.2 方法

1.2.1 モデリング&シミュレーション

本モデルは以下の3つの要素からなる。1つ目の要素はがん化学療法における薬剤効果の部分であり、生存期間とQOLから説明される。2つ目の要素は副作用に関する部分であり、Common Terminology Criteria for Adverse Effects (CTCAE) Version 4.0に基づいて報告されているAEsのグレードと発現頻度により説明される。3つ目の要素は費用に関わるものであり、AEsの治療及び予防と、がん化学療法にかかった費用から説明される。シミュレーションの過程をFigure 1-1に示す。

我々は臨床薬物治療における実際の状況を想定したデータを用いた。すなわち、臨床試験で得られるような被験者個々のデータではなく、50%生存率や副作用発現率などの要約統計量のみを用いて解析を行った。前述の要素を含め、確率的数理モデルを用いたモンテカルロシミュレーションにより患者毎に経過の異なる架空の患者1,000名の病態変化を示した。このシミュレーションにはRソフトウェア (version 3.23; <http://www.r-project.org>) (34) を用いて独自のプログラムにより行った。

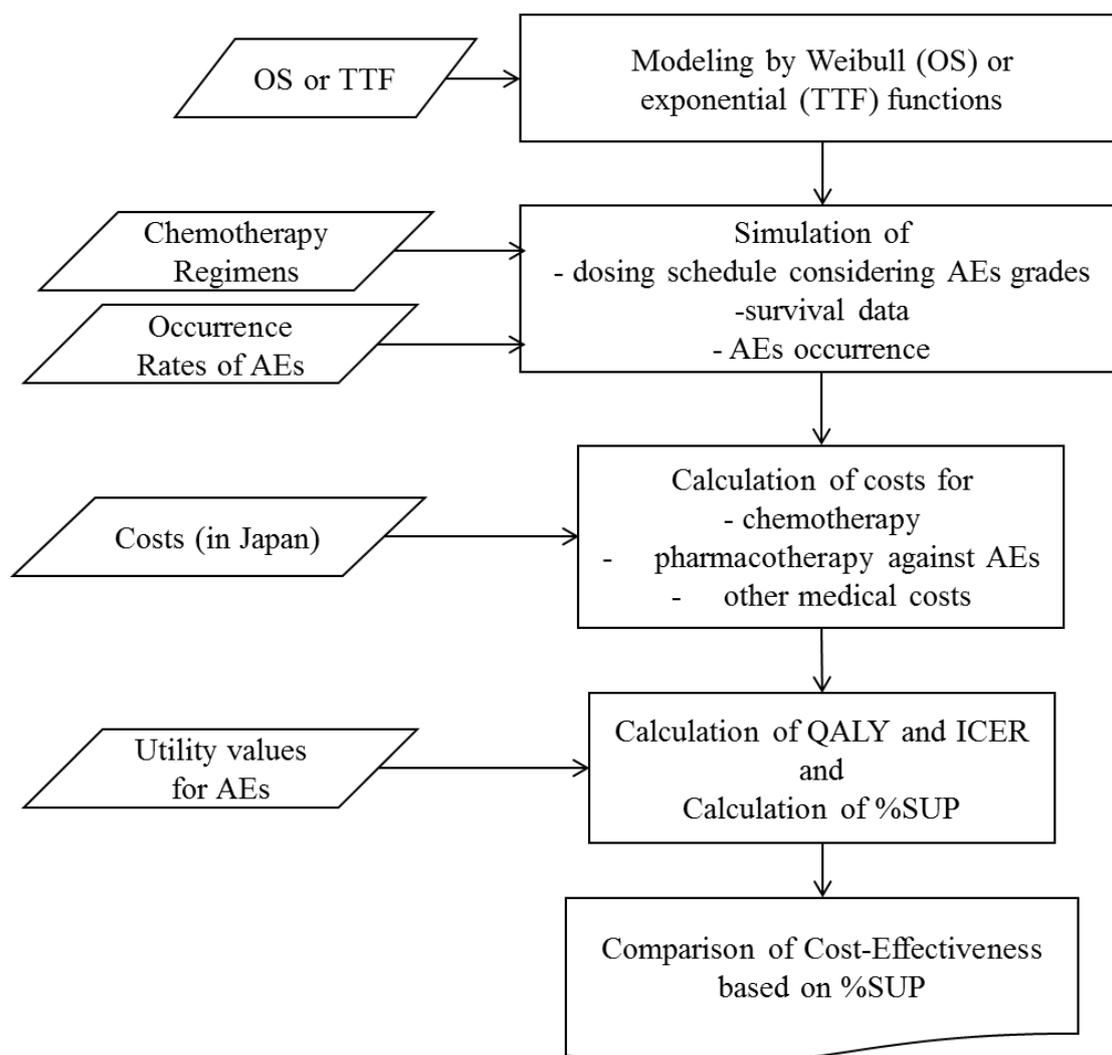


Figure 1-1. Scheme for whole modeling and simulation process. (Figure 1, *Biol. Pharm. Bull.*)

1.2.2 データ

基本データは臨床試験結果 (33) から得ており、Table 1-1 に示す。生存関数のモデルパラメータは OS と治療成功期間 (Time to Treatment Failure: TTF) から算出した。今回、無増悪生存期間 (Time to Progress: TTP) ではなく、TTF を用いたのは、TTF が化学療法を中止するまでの期間 (35) と定義されているからである。AEs の薬物治療はグレードによって異なるため、発生率はグレードごとに分離して定義した。主な AEs に対する治療及び予防はがん診療ガイドライン (<http://jsco-cpg.jp/>) (36-39) や American Society of Clinical Oncology (ASCO) (40) のガイドラインに準拠した。これらの情報は Table 1-2 に示している。また、副作用に関しては「Side effect」の用語が用いられることが一般的には多いが、基とした臨床試験ではすべて有害事象、「Adverse events」が用いられている点、及び費用対効果研究では「Adverse events」として用いられることが多い点から、本研究では副作用を全て Adverse Events (AEs) として記載している。加えて、診療報酬は日本の厚生労働省の基準によって算出した。 (<http://www.mhlw.go.jp/-stf/seisakunitsuite/bunya/0000032996.html>)。Table 1-2 における医薬品の費用は厚生労働省で定められている日本の薬価 (「薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について (平成 28 年 6 月 29 日適用)」(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2014/03/tp030501.html>)) である。また、最終的な費用に関しては 100 円を 1 ドルとして換算した。

Table 1-1. Basic data for dose regimens, efficacy data (OS and TTF), and rates of AEs.(Table 1, *Biol. Pharm. Bull.*)

Treatment	Drugs and Dosing Schedules	Costs		
IP	Cisplatin (Buriplatin [®]): 80 mg/m ² on day 1, for a 4-week cycle	\$254.1/week		
	Irinotecan (Topotecin [®]): 60 mg/m ² on days 1, 8, 15, for a 4-week cycle	\$93.7/week		
TC	Carboplatin (Paraplatin [®]): target AUC 6.0 min·mg/mL, on day 1 for a 3-week cycle	\$452.1/week		
	Paclitaxel (Taxol [®]): 200 mg/m ² on day 1, for a 3-week cycle	\$662.1/week		
GP	Cisplatin: 80 mg/m ² on day 1, for a 3-week cycle	\$254.1/week		
	Gemcitabine (Gemzar [®]): 1,000 mg/m ² on days 1, and 8 for a 3-week cycle	\$231.2/week		
NP	Cisplatin: 80 mg/m ² on day 1, for a 3-week cycle	\$254.1/week		
	Vinorelbine (Navelbine [®]): 25 mg/m ² on days 1, and 8 for a 3-week cycle	\$165.6/week		
Overall Survival [OS]				
IP	59.2% at 52.1 weeks, 50.0% at 60.4 weeks, 26.5% at 104.3 weeks			
TC	51.0% at 52.1 weeks, 50.0% at 53.4 weeks, 25.5% at 104.3 weeks			
GP	59.6% at 52.1 weeks, 50.0% at 60.8 weeks, 31.5% at 104.3 weeks			
NP	50.0% at 49.5 weeks, 48.3% at 52.1 weeks, 21.4% at 104.3 weeks			
Time to Treatment Failure [TTF]				
IP	50% at 14.3 weeks			
TC	50% at 13.9 weeks			
GP	50% at 13.9 weeks			
NP	50% at 13.0 weeks			
Occurrence Rate of AEs (%) (Number of Occurrences / Total Number)				
	IP	TC	GP	NP
Nausea or Vomiting (G2, 3)	61 (90/147)	25 (37/148)	58 (88/151)	47 (69/146)
Diarrhea (G2)	33 (49/147)	4 (6/148)	7 (11/151)	8 (12/146)
Diarrhea (G3)	15 (22/147)	3 (4/148)	2 (3/151)	4 (6/146)
Diarrhea (G4)	1 (1/147)	0 (0/148)	0 (0/151)	0 (0/146)
Neutrophils (G2, 3)	50 (74/147)	24 (36/148)	61 (92/151)	21 (31/146)
Neutrophils (G4)	45 (66/147)	69 (102/148)	23 (35/151)	72 (105/146)
Anorexia (G4)	2 (3/147)	1 (1/148)	1 (2/151)	1 (1/146)

Fatigue (G2, 3)	39 (57/147)	28 (41/148)	20 (30/151)	26 (38/146)
Fatigue (G4)	1 (1/147)	1 (1/148)	0 (0/151)	0 (0/146)
Neuroclinical (G4)	0 (0/147)	1 (1/148)	0 (0/151)	0 (0/146)
Phlebitis (G4)	1 (1/147)	0 (0/148)	0 (0/151)	0 (0/146)
Febrile neutropenia	14 (21/147)	18 (27/147)	2 (3/151)	18 (26/146)

Table 1-2. Basic data for drugs against AEs, utility values, and medical treatment fees. (Table 2, *Biol. Pharm. Bull.*)

Prevention for Adverse Events (taken from references)		
Purpose	Drugs, and dosage	Costs
Vomiting for Cisplatin	Aprepitant (Emend [®]): 125 mg PO on day 1, and 80 mg PO on days 2–3	\$117.6/treatment
	Palonosetron (Aroxy [®]): 0.75 mg SC on day 1	\$149.4/treatment
	Dexamethasone (Decadron [®]): 9.9 mg SC on day 1, and 8 mg PO on days 2–4	\$7.3/treatment
Vomiting for Irinotecan and Carboplatin	Aprepitant: 125 mg PO on day 1, and 80 mg PO on days 2–3	\$117.6/treatment
	Palonosetron: 0.75 mg SC on day 1	\$149.4/treatment
	Dexamethasone: 3.3 mg SC on day 1	\$1.8/treatment
Vomiting for Paclitaxel and Gemcitabine	Dexamethasone: 6.6 mg SC on day 1	\$3.6/treatment
Treatment for Adverse Events (taken from references)		
Vomiting	Metoclopramide (Primperan [®]): 10 mg PO 3 times a day 1-3	\$0.6/treatment
Diarrhea (G1-4)	Loperamide (Lopemin [®]): 4 mg PO on day 1	\$1.9/treatment
Febrile neutropenia	Nartograstim (Neu-up [®]): 1 µg/kg SC on day 1	\$72.5/treatment
Utility Values (taken from reference) *		
Base	0.6725 (= 0.6532 (intercept) + 0.0193 (response))	
Neutropenia	-0.08973	
Fatigue	-0.07346	
Nausea & vomiting	-0.04802	
Diarrhea	-0.04680	
Medical Treatment Fees		
Re-examination fee	\$7.2	
IV drip fee	\$9.5	
Preparation in sterile environment	\$5.0	
Outpatient chemotherapy	\$58	
Blood drawing fee	\$1.5	
Peripheral blood tests fee	\$2.1	
Peripheral blood tests diagnostic fee	\$12.5	
Biochemical tests diagnostic fee	\$14.4	

PO: Per Oral, SC: Subcutaneous, TID: three times a day. * See texts for details of utility values.

1.2.3 生存期間解析

OS は Kaplan-Meier 曲線により説明されることが多く (41, 42)、患者の生存期間をシミュレーションするために、生存率や時系列データが必要である。しかし、文献情報では 50% 生存率や 75% 生存率のような要約統計量のみしか得られない場合が多い。このような場合に、ワイブル分布や指数分布のような、単純な統計的分布関数による時間事象解析が行われている (43, 44)。本研究では生存期間はワイブル分布を用いて生存時間解析を行い、同様に 1 ポイントのみのデータが利用可能であった治療成功期間 (Time To Failure: TTF) に関しては、指数モデルによる解析を行った。ワイブル分布における累積分布関数は以下の Eq.(1-1) で示される。本数式に関するさらに詳しい説明は 1.24 項にて後述した。

$$S(t) = S_0(t) \cdot \exp\left(- (k \cdot t)^r\right) \quad (1-1)$$

ここで、 S_0 は 0 時間後における生存率を示し、 k は一次減少率、 r は分布関数の形状パラメータを示す。また、指数分布はワイブル分布における形状パラメータが 1 である場合を示すため、TTF に関しては $r=1$ に固定して解析を行った。文献情報から、生存時間と生存率データを Eq.(1-1) にあてはめ、Microsoft Excel[®] におけるソルバーツールを用いて最小二乗法によりモデルパラメータ k 、 r を算出した。今回、制限されたデータからの予測を行ったので、OS に関しては、文献における生存曲線のグラフと今回得られた予測のグラフを重ね合わせ、視覚的に確認しモデルパラメータ k 、 r を修正した。TTF に関しては Kaplan-Meier 曲線の記載が無かったので、最小二乗法のみを用いてパラメータ k を推定した ($r = 1$)。また、1 ヶ月間を 365/12 日とした。

1.2.4 生存期間モデル

生存期間モデルとは、生存時間と生存率の関係性を、数理モデルを用いて説明するモデルである。 t 時間後の集団における累積生存率を表す生存関数を $S(t)$ とし、累積死亡率を死亡関数 $F(t)$ とし、以下のように表される。

$$F(t) = 1 - S(t) \quad (1-2)$$

$F(t)$ を時間微分した $f(t)$ は時点 t における死亡率を示し、以下の式が成り立つ。

$$f(t) = \frac{d}{dt} F(t) = \frac{d}{dt} (1 - S(t)) = - \frac{d}{dt} S(t) \quad (1-3)$$

ここで、時点 t まで生存していた人が次の瞬間に死亡する瞬間死亡率をハザード関数 $\lambda(t)$ とすると、以下の式が成り立つ。

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = \frac{1}{S(t)} \left\{ -\frac{d}{dt} S(t) \right\} \quad (1-4)$$

$\lambda(t)$ を求めるため両辺を積分すると、以下の式を得る。

$$\begin{aligned} \int \lambda(t) &= \int \frac{1}{S(t)} \left\{ -\frac{d}{dt} S(t) \right\} \\ &= -\int \frac{1}{S(t)} \left\{ \frac{d}{dt} S(t) \right\} \\ &= -\ln\{S(t)\} + k \\ &\quad (k: \text{積分定数}) \\ \Leftrightarrow S(t) &= \exp\left\{k - \int \lambda(t) dt\right\} \end{aligned} \quad (1-5)$$

ここで、瞬間死亡率が一定の場合、 $\lambda(t) = \lambda_1$ とすると以下の式が得られ、指数分布に基づくこのようなモデルを指数モデルと呼ぶ。

$$\begin{aligned} S(t) &= \exp\left\{k - \int \lambda_1 dt\right\} \\ \Leftrightarrow S(t) &= \exp(k - \lambda_1 \cdot t) \\ \Leftrightarrow S(t) &= S(0) \cdot \exp(-\lambda_1 \cdot t) \\ &\quad (\because S(0) = \exp(k)) \end{aligned} \quad (1-6)$$

また、ハザード関数が時間により変化すると仮定すると $\lambda(t) = \lambda_2 \cdot r \cdot (\lambda_2 \cdot t)^{r-1}$ で表され、以下の式が成り立つ。

$$\begin{aligned} S(t) &= \exp\left\{k - \int \lambda_2 \cdot r \cdot (\lambda_2 \cdot t)^{r-1} dt\right\} \\ \Leftrightarrow S(t) &= \exp\left\{k - (\lambda_2 \cdot t)^r\right\} \\ \Leftrightarrow S(t) &= S(0) \cdot \exp\left\{-(\lambda_2 \cdot t)^r\right\} \\ &\quad (\because S(0) = \exp(k)) \end{aligned} \quad (1-7)$$

本式はワイブル分布を表す式であり、Eq.(1-1) と一致する。

1.2.5 シミュレーション

生存データと TTF データは前述のモデルパラメータを用いて Eq.(1-1) に基づき、モンテカルロシミュレーションにより作成した。乱数のサンプリングはワイブル分布あるいは指数分布により Eq.(1-2) を用いて行われた。ここで u は一様分布 $U(0, 1)$ に基づく一様乱数であり、 \log は自然対数である。 R はワイブル分布あるいは指数分布 ($r=1$) に基づく乱数を示す。

$$R = \frac{1}{k} \cdot \{-\log(\mu)\}^{\frac{1}{r}} \quad (1-8)$$

Table 1-1 に臨床試験の基本情報を示す (33)。シミュレーション過程における投与スケジュールは実際のレジメンに応じて『投薬』と『休薬』を TTF の期間だけ繰り返された。また、重篤な AEs (本研究ではグレード 4 の AEs と定義) が前週に発生した場合、『投薬』は『投与中止』に変更され、抗がん剤の投与は取り消される。AEs は、『投薬』時に Table 1-1 におけるデータに基づく二項分布に応じて不規則に発生するようにしたうえで、副作用及びグレードに応じた適切な薬物療法を想定し、AEs の予防と治療両方の薬剤費用を計算した。患者は全て抗がん剤投与時に AEs 予防の薬剤が投与され、また AEs が発生した患者は全て Table 1-2 に記載されている治療を受けたものとする。1000 名の架空の患者に対して以下のようなプロセスを 1 週間ずつの間隔でシミュレーションを行った。ここで、 j は患者番号 (1-1000)、 i は何週目か (1 以上) を示し、次の 1) と 2) が繰り返される。

- 1) j 番目の患者の OS_j と TTF_j がシミュレーションされる。
- 2) j 番目の患者の i 週目において、
 - i) OS_j あるいは TTF_j が i よりも小さい場合 (死亡しているか治療中止の場合)、投与と副作用発生のシミュレーションは行われない。それ以外の場合、化学療法レジメンに応じて『投薬』あるいは『休薬』がシミュレートされる。
 - ii) 1 つ前の週に Grade4 の AEs が発生していた場合、『投薬』でも抗がん剤の投与は中止され『投与中止』となる。
 - iii) 『投薬』において投与スケジュールは実際のレジメンに応じて行われ、副作用は報告された発生率に応じてシミュレートされる。

全てのシミュレーション終了後、抗がん剤の使用回数と副作用の発生回数を集計し、それぞれにかかる費用及びこれら以外のその他の費用に基づいて、総費用を算出した。Table 1-2 にその他の費用が示されている。シミュレーションは体表面積を 1.5 m^2 と仮定して行った。

1.2.6 レジメン間の費用対効果分析

シミュレーションの結果を基にレジメン間の ICER を以下の式から算出した。

$$ICER = \frac{Cost_1 - Cost_2}{Efficacy_1 - Efficacy_2} \quad (1-9)$$

ここで、「Cost」は得られた全体的な費用、「Efficacy」は生存期間、あるいは生存期間を QOL により調整した QALY (Quality Adjusted Life Years) を示す。QALY は完全な健康状態を 1 とした場合の病的状態の比である効用値により、副作用毎の和に生存年数をかけ、その推移の和とした Σ (効用値×生存年数) により求められる。効用値はすでに報告されている研究結果 (45) に基づいて副作用の状態から算出された (Table 1-2)。本研究では base (副作用なしで効果を示している状態: 0.6725) を切片 (0.6532) と効果あり (0.0193) の和と定義し、1 つ以上の副作用が認められた場合、QOL は base と副作用に応じた効用値の和とした。例えば好中球減少と倦怠感の場合、 $QOL = 0.6725 - 0.08973 - 0.07346 = 0.50931$ で算出される。添え字の 1、2 は 2 種類のレジメンを示す (レジメン 1、レジメン 2)。ICER における分子は増分費用、分母は増分生存期間あるいは増分 QALY (QALY-gained) を示しており、Eq.(1-9) を用いて 1000 名の仮想患者間の全ての効果と費用の分布を評価するため、合計 1,000,000×6 通りの計算を行った。レジメンを比較する際意思決定の一助とするため、すでに報告されているものを参考に、費用対効果分析の閾値を K として、\$10,000/QALY から \$200,000/QALY として用いた。パラメータ K は効果 1 単位当たりの最大受容可能費用を示す。そのため、増分費用-増分効果グラフにおいて K を境界値 (cost-effectiveness acceptability curve (32)) とし、それ以下となりかつ正の QALY-gained ($Efficacy_1 - Efficacy_2 > 0$) を示す割合を算出した。これを「優れている割合 (Percent of Superiority; %SUP)」と定義し、Regimen 1 が ICER の観点からレジメン 2 に対して優位である部分を示す指標として用いた。推定された費用、OS、TTF、費用、LYG、QALY-gained、ICER/LYG、ICER/QALY に関しては平均値と最低値、最大値を算出した。

1.3 結果

Table 1-1 における OS データを用いて、ワイブル分布におけるモデルパラメータを推定した。IP、TC、GP、NP は $k = 0.012$ (/week) と $r = 1.6$ 、 0.013 (/week) と 1.3 、 0.012 (/week) と 1.4 、 0.014 (/week) と 1.5 となった。また、TTF に関しては指数モデルを用いて $k = 0.0484$ (/week)、 0.0499 (/week)、 0.0499 (/week)、 0.0532 (/week) を推定した。Figure 1-2(a) と 1-2(b) にそれぞれ OS と TTF のシミュレーションデータと実際の値を示す。シミュレーションにより得られた OS、TTF、QALY の値を Table 1-3 に示す。OS の中央値は 63.5、58.1、64.2、57.1 weeks であった。TTF の中央値は 14.1、13.9、13.9、13.4 weeks であった。これらの結果は Table 1-3 の元のデータに近く、十分にモデル推定がなされているといえる。また、それぞれのレジメンにおける総費用、抗がん剤費用、副作用予防費用、副作用治療費用を Table 1-3 に示す。副作用治療に対する費用は、IP レジメンが最も費用が高く (\$126)、嘔吐、吐き気や下痢などの副作用発生率が高いためであると思われる。どのレジメンでも抗がん剤費用は副作用治療費用よりも高かった。

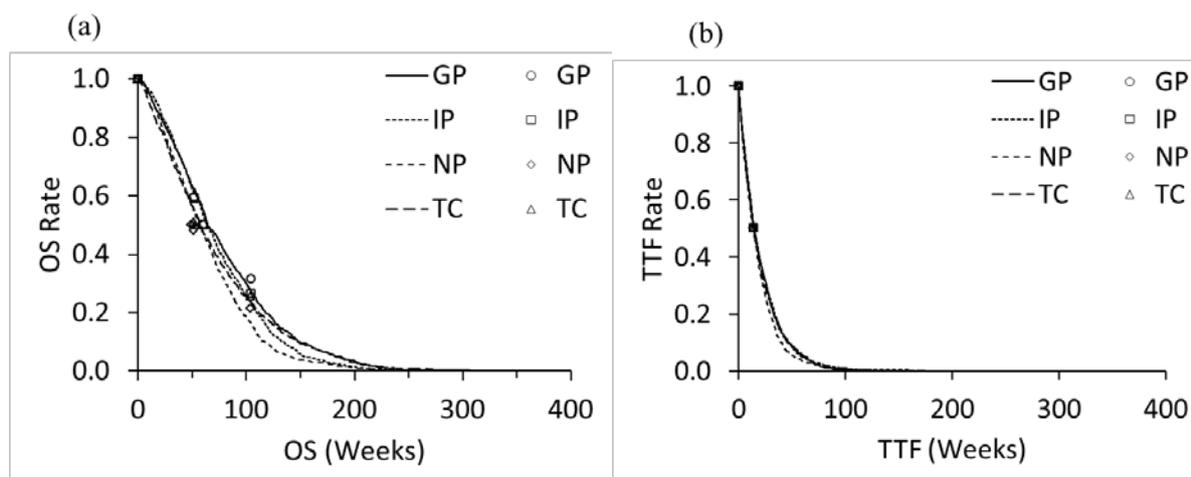


Figure 1-2. Model predicted survival curves for (a) OS and (b) TTF. Plots are the reported values in the references. (Figure 2, *Biol. Pharm. Bull.*)

Table 1-3. Summary of the simulated efficacy items (TTF, OS, QALY), and cost items.

(Table 3, *Biol. Pharm. Bull.*)

	TTF (Week)	OS (Week)	QALY	Total cost	Cost of anticancer drugs and for prevention of AEs	Cost for medical treatments	Cost for treatment of AEs
IP	20.36 (0.03, 161)	71.48 (1.44, 290)	5.64 (0, 45)	\$9,062 (\$0, \$71,924)	\$9,062 (\$0, \$71,924)	\$1,228 (\$0, \$9,918)	\$126 (\$0, \$1,002)
TC	20.52 (0.01, 128)	72.42 (0.14, 320)	3.86 (0, 24)	\$10,547 (\$0, \$65,095)	\$9,778 (\$0, \$60,356)	\$770 (\$0, \$4,739)	\$95 (\$0, \$737)
GP	19.47 (0.02, 127)	74.20 (0.66, 311)	6.25 (0, 43)	\$7,446 (\$0, \$49,122)	\$6,196 (\$0, \$40,747)	\$1,250 (\$0, \$8,375)	\$21 (\$0, \$315)
NP	18.66 (0.00, 125)	64.37 (0.06, 253)	4.21 (0, 30)	\$5,613 (\$0, \$38,112)	\$4,651 (\$0, \$31,297)	\$855 (\$0, \$6,061)	\$107 (\$0, \$755)

Mean (Minimum – Maximum)

Table 1-4 は増分費用、LYG、ICER/LYG、QALY-gained、ICER/QALY をそれぞれの組み合わせで示した。例えば、GP レジメンにおける増分費用は IP、TC レジメンに対して負の数であり、このことは GP レジメンがより安価であることを示す。

Table 1-4. Comparison of the simulated incremental costs, LYG, ICER per LYG, QALY-gained and ICER per QALY. (Table 4, *Biol. Pharm. Bull.*)

Pairs	Incremental cost	LYG	ICER per LYG	QALY-gained	ICER per QALY
GP - IP	-\$1,616	0.05	\$1,2687	0.01	\$72,917
GP - NP	\$1,834	0.19	\$7,454	0.04	\$35,981
GP - TC	-\$3,101	0.03	\$3,429	0.05	\$108,222
IP - GP	\$1,616	-0.05	-	-0.01	-
IP - NP	\$3,450	0.14	\$6,851	0.03	\$112,997
IP - TC	-\$1,485	-0.02	\$16,505	0.03	-\$497,315
NP - GP	-\$1,834	-0.19	-	-0.04	-
NP - IP	-\$3,450	-0.14	-	-0.03	-
NP - TC	-\$4,935	-0.15	\$9,145	0.01	\$308,961
TC - GP	\$3,101	-0.03	-	-0.05	-
TC - IP	\$1,485	0.02	-	-0.03	-
TC - NP	\$4,935	0.15	-	-0.01	-

Figure 1-3 に例として増分費用と QALY-gained の相関図といくつかの閾値 (K) を示した (GP vs IP、GP vs NP、GP vs TC)。これらの図中の第 4 象限は GP レジメンの効果が高く、かつ費用が安価であることを示す。第 1 象限は GP レジメンの効果が高く、かつ費用が高価であることを示す。第 1 象限においてレジメンの費用対効果における優位性は K の値に依存する。

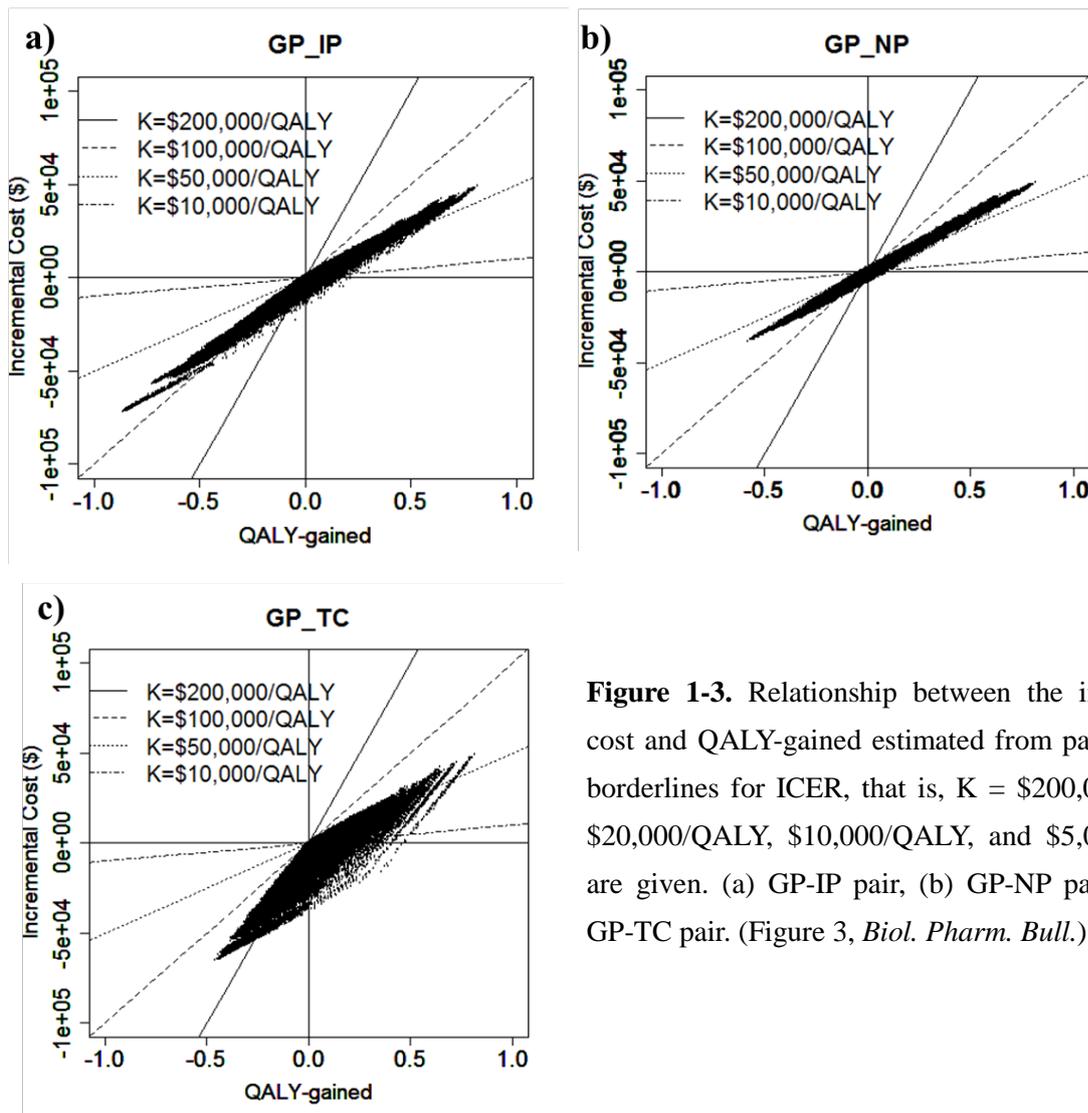


Figure 1-3. Relationship between the incremental cost and QALY-gained estimated from patients. The borderlines for ICER, that is, $K = \$200,000/\text{QALY}$, $\$20,000/\text{QALY}$, $\$10,000/\text{QALY}$, and $\$5,000/\text{QALY}$, are given. (a) GP-IP pair, (b) GP-NP pair, and (c) GP-TC pair. (Figure 3, *Biol. Pharm. Bull.*)

4つのレジメンのそれぞれの組合せに関する%SUPとKの相関図をFigure 1-4に示す。GPレジメンは全般的に他のレジメンに対してより高い%SUPを示すことから、最も費用対効果的に優れているといえる。例えば、 $K = \$70,000/\text{QALY}$ の場合、GPレジメンの%SUPは50%以上であった(IP、NP、TCに対してそれぞれ51.5、55.1、61.2%)。

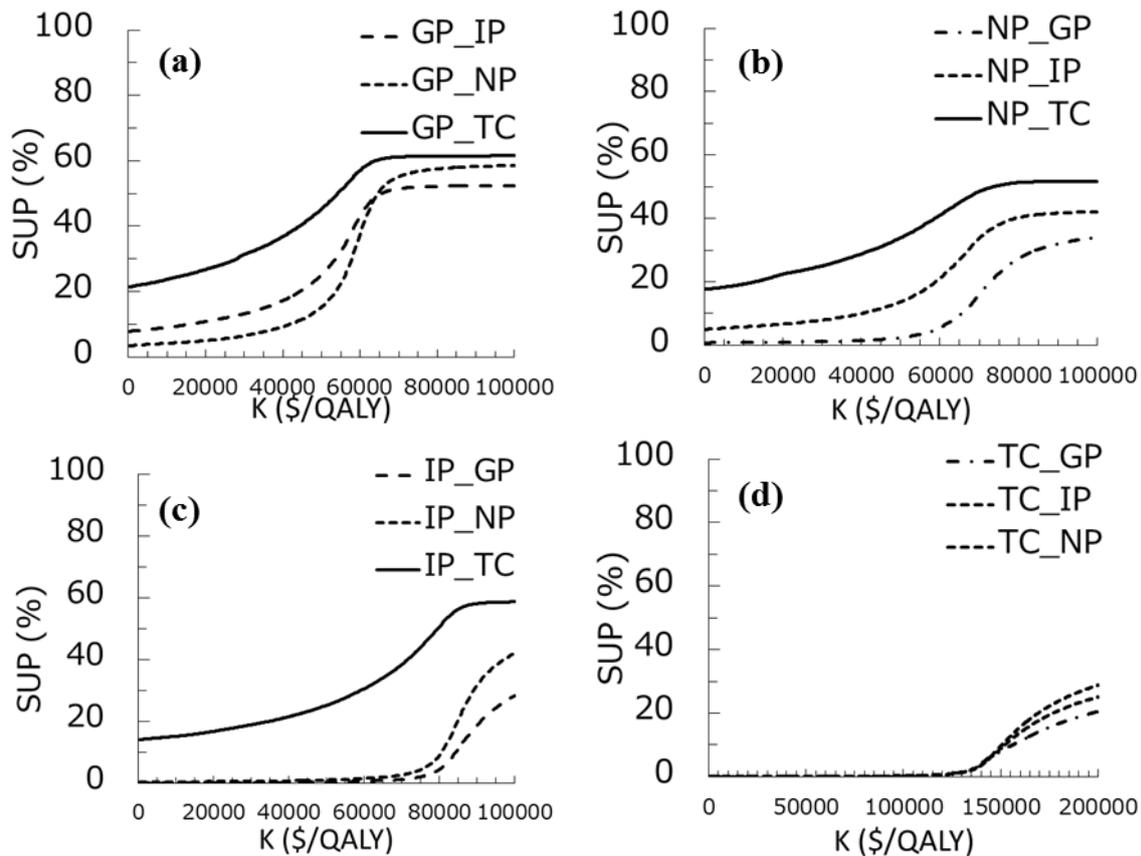


Figure 1-4. “Percentage of superiority (%SUP)” for each combination of the four regimens as functions of threshold values (K).

(a) GP vs others, (b) NP vs others (c) TC vs others (d) IP vs others. (Figure 4, *Biol. Pharm. Bull.*)

1.4 考察

本研究で、我々は費用対効果の評価に対して M&S を適用して、4 種類のがん化学療法と副作用に対する薬物療法に焦点を当てた費用対効果分析を行った。生存率や副作用発生率は利用可能な臨床試験のデータのみを用いてモデル解析を行い、加えてモンテカルロシミュレーション法により、投与と休薬を含む実際の投与計画だけでなく、副作用の発生率やそのグレードも考慮に入れてシミュレーションを行った。本方法により、すでに報告されているマルコフモデル (26) のような薬剤経済モデルなどでは示されない時間的変化や実際の投与スケジュールを反映することが可能となる。マルコフモデルは、各患者の状態を「Stable」、 「Progress」、 「Dead」の状態に分けたうえでその遷移確率を中央 OS、中央 PPF から推定し患者の状態変化をシミュレーションするモデルである。このような方法を用いて Zhou らは肺がんにおける gemcitabine 療法、S-1 療法、gemcitabine、S-1 併用療法の比較による経済性評価 (46) を行い、Chen らは胃がんにおける apatinib 療法とプラセボの比較による経済性評価 (47) を行った。マルコフモデルは生存している患者の状態を「Stable」、 「Progress」の 2 種類で表す点、遷移確率の推定に 1 ポイントのデータを利用する点で本モデルとは異なっている。また、

本研究は数理的妥当性からモデルの提案をしたのみにとどまり、実際の現場との妥当性の検証を行っていない。今後、マルコフモデルのような異なるモデルとの比較も含めて実際の臨床現場における本モデルの妥当性の検証が必要であると考えられる。具体的には、すでに利用されている治療法において、患者の生存データや副作用発生割合データ及び実際にかかった費用を本シミュレーション結果と比較し、加えて同じ治療法においてマルコフモデルにおける費用対効果分析を行い、それぞれの結果を比較するような検証である。

生存時間解析においてワイブル分布と指数分布を OS と TTF のモデル解析に用いた。生存曲線 (OS と TTF) のデータ数は制限されていたため、パラメータの推定は不確かな部分があり、この問題を解決するために、元の論文 (33) における OS のカプランマイヤー曲線に、シミュレーションによる曲線を重ね、視覚的に最終パラメータの調整を行った。先行研究では、カプランマイヤー曲線における数値情報をデジタル画像解析により抽出 (48, 49) する方法や、このようなデータを用いず OS の中央値からハザード比を求める (50) 方法がある。

NSCLC に対して白金製剤を用いたがん化学療法に関する臨床試験 (51-56) は複数存在するが、本研究では AEs と効果に関する情報を 1 つの臨床試験から収集した。臨床試験ごとの背景が異なる可能性を考慮に入れ 1 つの臨床試験の結果を用いたが、条件が等しい臨床試験を集めることができれば、複数の臨床試験結果を考慮に入れたシミュレーションも可能である。本研究結果では NSCLC に関して、FACS に基づいて IP 療法、TC 療法、GP 療法、NP 療法を比較し、GP 療法が薬剤経済的に優れた治療法である、という結果が得た。これまでも NSCLC における治療法の薬剤経済性の検討を行った近しい研究報告は行われている。

Naymark らは NSCLC における GP 療法、TC 療法、NP 療法の比較を行い、GP 療法が最も費用を最小にすると報告 (57) している。Klein らは NSCLC における GP 療法、TC 療法、cisplatin + pemetrexed 療法、carboplatin + paclitaxel + bevacizumab 療法の比較を行い、cisplatin + pemetrexed 療法が最も薬剤経済的に優れている (58) という結果を示した。これらの先行研究は若干対象としている薬剤や患者集団が異なる点や、解析を行った地域での薬価や保険制度が異なる点からその結果を一律に同一視することは難しいが、いくつかの先行研究において GP 療法が他の治療法に比べて薬剤経済的に優れていたという報告 (57, 59) があり、本結果を補強するものになると考えられる。

本研究では、NICE の報告を基に QALY の閾値 (K) として \$10,000/QALY から \$200,000/QALY を用いた。NICE は 1982 年に閾値を \$50,000/QALY と報告 (60, 61) しており、2007 年にはその当時の価値に換算すると \$200,000/QALY であると報告 (62) している。また、NICE では最大閾値を €20,000 - €30,000 としている。今回解析に用いた 4 つの白金製剤レジメン (IP、TC、GP、NP) は類似した効果を示しているが、副作用の発生率は異なっている (33)。そのため、副作用に対する予防や治療の費用が薬剤経済的な解析に影響すると考え今回の解析対象として選択した。がん患者のように罹患した疾患に対して、複数の治療方法が存在する場合において、治療法の選択には発現する副作用の種類やその強さなどを目安として選択することが多い。今回のシミュレーションのように治療全体にかかる費用の分布を患者に示すことで、経済性という観点から治療方法の選択の一助になると考えられる。

結論として、我々はモンテカルロシミュレーションによる確率分布に基づいた M&S を用いて、がん化学療法に関して副作用に対する薬物治療を考慮に入れた実用的な費用対効果分析を行った。本方法は臨床現場における薬剤経済の手法として、意思決定に有用であると考えられる。

1.5 小括

本章では M&S を用いてがん化学療法に関して副作用に対する薬物治療を考慮に入れた実用的な費用対効果分析を行った。OS、TTF に関しては分布関数を用いて時間事象解析を行い、副作用発生率を用いて経時的な患者の変化をシミュレーションすることで費用と効果を算出した。このような解析方法は、これまでのマルコフモデルと異なり臨床試験データにおける患者の時間的推移を反映したシミュレーションを行っているといえる。

このような薬剤効果分析において数理モデルを用いることにより、実際に行っていない検討が可能となる。本方法は薬剤の効果だけでなく費用も考慮に入れた患者の意思決定に貢献できると考えられる。

第二章. ゲムシタビン/シスプラチンがん化学療法における血球数変動経時的推移の母集団解析とベイジアン予測手法の構築

2.1 緒言

骨髄抑制は、がん化学療法時に発生する重篤な副作用の一つであり、血球数の低下をもたらす。GC (ゲムシタビン+シスプラチン) 療法で用いられるゲムシタビンにおいては、主な副作用の一つ (63) であり、臨床では血小板の低下などが問題になる用量規制因子 (64) である。ゲムシタビンは一般的に、膀胱がん、非小細胞肺癌、膵がん、卵巣がん、乳がん、尿路上皮がん、悪性リンパ腫などのがんに用いられる (65, 66)。骨髄抑制は薬剤投与後 10 日から 20 日間で発生すると報告 (65, 66) されているが、その Nadir 値及び T_{nadir} は患者により大きく変化する (67)。そのため、このような血球数の経時的推移を予測することで予防や治療を行うことが可能であると考えられる。

これまでも、臨床試験で得られたデータを用いた血球数の時間的推移のための Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) モデルはいくつか報告 (12, 17, 68, 69) されている。解析に汎用されている Friberg モデル (17) は生理学モデルとも言われ、PK を示す部分、血球の移行と成熟を示す移行部分、循環する血球の排泄と分配を示す分配部分の 3 つの部分からなる。しかし、実際の臨床現場においては、患者の負担なども考えると抗がん剤の血中濃度サンプルを得ることは難しく、臨床検査値などからその推移を予測できるモデルが必要である。このような目的のため、我々は ICE (イホマイド、カルボプラチン、エトポシド) 療法を受けているがん患者の骨髄抑制の経時的変化を説明する母集団薬力学モデルを以前に提案した (70)。本モデルは、PK、移行、分配の部分と厳密に分離させず、連続的な n-コンパートメントモデル (70) として考えるモデルである。本モデルにより、普段の業務で得られる臨床検査値のみを用いて血球数の経時的推移を予測する薬学的モデルを作成することが可能である。本研究では、このようなモデルを用いて GC 療法における血球数推移モデルを作成することを目的とした。

加えて、得られた薬力学モデルと実際の患者データから、ベイズ推定によりその推移の予測を行った。ベイズ推定とは、事後分布を事前分布と尤度の積から算出するベイズの定理に基づき、母集団パラメータと実測値から患者個人のパラメータを推定する手法であり、薬物治療モニタリング (TDM: Therapeutic Drug Monitoring) などに用いられている。本方法を用いることにより、より少ないデータから早期に患者の血球数推移を予測することが可能である。本研究では特に患者のデータ 1 ポイントからその血球数推移を予測し、特に患者ごとに各コースの 1 投与サイクル内における血球数の最小値 (Nadir 値) とその Nadir 値をとる時間 (T_{nadir}) を同一サイクル内のより早期の値から予測することを目的とした。

2.2 方法

2.2.1 患者とデータセット

2008年1月から2016年6月に滋賀医科大学附属病院においてGC療法を受けた患者データをレトロスペクティブに収集した。GC療法を受けた患者は28日間を1クールとしDay 1(投与1日目、以下投与X日目をDay Xとする)、Day 8、Day 15にてゲムシタビンを一日当たり標準投与量 $1,000 \text{ mg/m}^2$ を30分間で静脈注射し、Day 2にシスプラチンを一日当たり 70 mg/m^2 を30分間で注射した。全ての患者から日常的な臨床検査値として、PLT、RBC、WBCの値をそれぞれのクールのうちDay 1からDay 28の間で収集した。また、患者の背景として年齢、性別、体重、がん種、放射線療法の期間、投与量、抗がん剤の投与スケジュール、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF) 製剤の使用量、輸血の有無を調べた。その他のデータとしてがん化学療法施行時のAST、ALT、血清クレアチニン値を集めた。PLT、RBC、WBCの血球値の単位は $\times 10^3 \text{ mL}$ である。

これらのデータは同一患者の複数の治療クールから得られたが、同一患者のデータも治療クールごとに異なる患者として扱った。血球数に影響を与える可能性があるため、がん化学療法施行1年以内に放射線療法を行った患者、化学療法施行中にG-CSF製剤あるいはゲムシタビンとシスプラチン以外の抗がん剤を使用した患者、血液製剤を使用した患者を解析から除外した。

本研究は滋賀医科大学附属病院の倫理委員会の承認を得て行った。

2.2.2 母集団薬力学モデル

本研究においては母集団薬力学モデルとしてアーラン分布関数を基本としたモデルを用い(70)、PK/PD部分、移行部分、分配部分を区別しないn-コンパートメントとして考えた。モデルの概念図をFigure 2-1に、モデル式をEq. (2-1)に示す。本モデルに関するさらに詳しい説明は2.2.3項にて後述する。

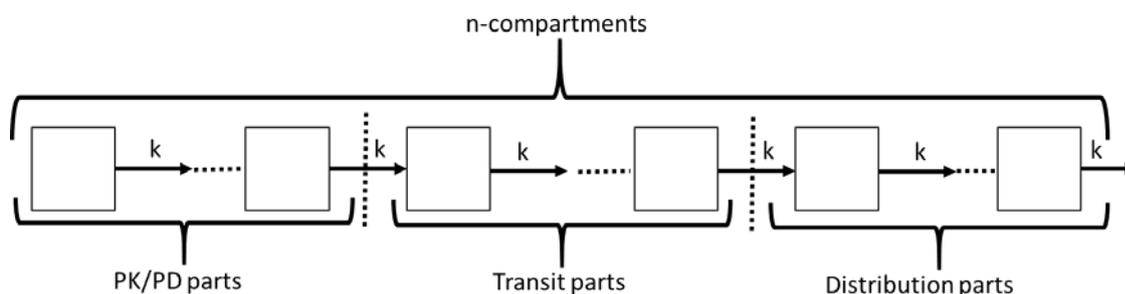


Figure 2-1. Schematic representation of the pharmacodynamics model.

$$y(t) = y(0) \cdot \left[1 - B \cdot e^{-n-1-\alpha t} \cdot \left(\frac{t \cdot \alpha}{n-1} \right)^{n-1} \right] \quad (2-1)$$

ここで t は時間、 n はコンパートメント数、 α は血球数経時的変化における形状パラメータ、 $y(t)$ と $y(0)$ はそれぞれ時間 t と 0 における血球数を示す。 B は $y(0)$ と血球数の Nadir の割合を反映する相対的な最大減少量を示し、 0 から 1 の間をとる。 n に関しては、架空のコンパートメント数であるため、本研究では整数に固定せず自由な値をとるようにした。また、 T_{nadir} は以下の Eq. (2-2) により算出できる (70)。

$$T_{nadir} = \frac{n-1}{\alpha} \quad (2-2)$$

Eq.(2-1) に基づいて非線形混合効果モデルを適用し、PLT、RBC、WBC に関する母集団パラメータをそれぞれ推定した。誤差モデルとしては、指数誤差モデルを用いて n 、 α 、 B 、 $y(0)$ の個体間変動、個体内変動をそれぞれ平均値 0 、分散 ω_n^2 、 ω_α^2 、 ω_B^2 、 $\omega_{y(0)}^2$ 、 σ^2 の分布を持つ η 、 ε としてそれぞれ推定した。

$$n_j = \bar{n} \times \exp(\eta_{n_j}) \quad (2-3)$$

$$\alpha_j = \bar{\alpha} \times \exp(\eta_{\alpha_j}) \quad (2-4)$$

$$B_j = \bar{B} \times \exp(\eta_{B_j}) \quad (2-5)$$

$$y(0)_j = \overline{y(0)} \times \exp(\eta_{y(0)_j}) \quad (2-6)$$

$$C_{ij} = y(t_{ij}) \times \exp(\varepsilon_{ij}) \quad (2-7)$$

ここで n_j 、 α_j 、 B_j 、 $y(0)_j$ はそれぞれ j 番目の個体のパラメータを示し、 \bar{n} 、 $\bar{\alpha}$ 、 \bar{B} 、 $\overline{y(0)}$ はそれぞれ母集団平均パラメータを示す。 C_{ij} は j 番目の個体における i 番目の時間の血球数を示す。各パラメータの推定値と標準誤差 (Standard Error: SE)、分散に関しては変動係数 (CV)、SE に関しては相対標準誤差 (Relative Standard Error: RSE) を求めた。CV、RSE の算出式は以下に示す。

$$CV(\%) = (\varpi^2)^{\frac{1}{2}} \times 100 \quad (2-8)$$

$$RSE(\%) = \frac{(SE)}{(Estimate)} \times 100 \quad (2-9)$$

ここで (Estimate) は各パラメータの推定値である。これらの解析には解析用ソフトウェア NONMEM® Ver.7.3 (ICON Development Solutions, MD, USA) を用いた (71)。今回の研究では、

患者数が少なかったため、体重、年齢、その他の臨床検査値による共変量効果に関する解析は行わなかった。本モデル式はNONMEM[®]において独自のモデルコードを\$PREDにFigure 2-2のように定義し、推定にはFOCE (First order conditional estimation) オプションを用いた。

```

$PROBLEM DATA (WBC) - POPULATION PD - 01
$INPUT ID2 CYCL ID TIME RBC WBC PLT=DV AST ALT CRE eGFR
$DATA DATA.csv IGNORE = "C"
$PRED
  BB = THETA(1) * EXP( ETA(1) ) ; maximum decrease
  AA = THETA(2) * EXP( ETA(2) ) ; alpha
  Y0 = THETA(3) * EXP( ETA(3) ) ; initial value of y
  NN = THETA(4) * EXP( ETA(4) ) ; n
$SPRED
  IF (TIME.LT.0.0) THEN
    TIME2 = 0.0
  ELSE
    TIME2 = TIME
  END IF
  N2 = NN
  A1 = EXP( N2 - AA * TIME2 )
  A2 = ( TIME2 * AA / N2 ) ** N2
  F = Y0 * ( 1 - BB * A1 * A2 )
  Y = F * EXP( EPS(1) )
  IPRED = F
  IRES = DV - IPRED
$THETA (0.0001, 0.8, 1) ; BB
$THETA (0.0001, 0.8, 1) ; AL
$THETA (1, 400, 500) ; Y0
$THETA (1, 15, 20) ; NN
$OMEGA 0.1, 0.1, 0.1, 0.1 ;
$SIGMA 0.1
$ESTM METHOD=COND POSTHOC NOABORT MAXEVAL=9999 PRINT=50
$COV
$STABLE ID TIME IPRED IRES CWRES ONEHEADER FILE=table.txt

```

Figure2-2. The model code of the NONMEM.

2.2.3 解析モデル

本研究では、Figure 2-1 に示したように PK/PD モデルを連続的な n-コンパートメントモデルとみなした薬力学モデルを用いた。コンパートメント間の平均移行時間を τ とすると、移行速度定数 k は以下の式で定義される。

$$k = \frac{1}{\tau} \quad (2-10)$$

単位時間中に平均で a 回発生する事象がちょうど b 回発生する確率 $P(X=k)$ はポアソン分

布に従い、以下の式で表される。

$$P(X = b) = \frac{a^b \cdot e^{-a}}{b!} \quad (2-11)$$

そこで今回、血球が時間間隔 t で移動しているコンパートメント数を X_t とすると、薬物の移動は $k \cdot t$ で表されるので、 N 番目のコンパートメントまで移行している確率 $P(X_t=N)$ は

$$P(X_t = N) = \frac{(k \cdot t)^N \cdot e^{-(k \cdot t)}}{N!} \quad (2-12)$$

となる。ここで、 N 番目以上のコンパートメントまで移行している確率の累積分布関数 $G_N(t)$ は以下の式で表される。

$$\begin{aligned} G_N(X_N \geq N) &= 1 - P(X_t < N) \\ &= 1 - [P(X_t = 0) + P(X_t = 1) + \dots + P(X_t = N - 1)] \\ &= 1 - \left[1 + k \cdot t + \frac{(k \cdot t)^2}{2!} + \dots + \frac{(k \cdot t)^{N-1}}{(N-1)!} \right] \cdot e^{-(k \cdot t)} \end{aligned} \quad (2-13)$$

この時、 $G_N(t)$ の確率密度関数 $g_N(t)$ は $G_N(t)$ の微分により以下のように求められる。

$$\begin{aligned} g_N(t) &= \frac{dG_N}{dt} \\ &= - \left[k + \frac{k^2 \cdot t}{1} + \frac{k^3 \cdot t^2}{2!} \dots + \frac{k^{(N-1)} \cdot t^{(N-2)}}{(N-2)!} \right] \cdot e^{-(k \cdot t)} \\ &\quad + \left[k + \frac{k^2 \cdot t}{1} + \frac{k^3 \cdot t^2}{2!} \dots + \frac{k^{(N-1)} \cdot t^{(N-2)}}{(N-2)!} + \frac{k^N \cdot t^{(N-1)}}{(N-1)!} \right] \cdot e^{-(k \cdot t)} \\ &= \frac{k^N \cdot t^{(N-1)} \cdot e^{-(k \cdot t)}}{(N-1)!} \end{aligned} \quad (2-14)$$

$G_N(t)$ は確率密度関数であるため以下の式が成り立つ。

$$\int_0^{\infty} g_N(t) dt = 1 \quad (2-15)$$

$g_N(t)$ は時間 t において血球が N コンパートメントを移動し終えた確率を示すので、全ての血球数となる時間曲線下面積 (AUC) を用いて時間 t における血球数 $C(t)$ を以下の式から算出できる (70)。すなわち、血球数の変化量は式 Eq.(2-16) を満たすような $C(t)$ によって示される

$$C(t) = AUC \times g_N(t) \quad (2-16)$$

ここで、血球数の時刻 t における血球数の変化量 $f(t, \alpha, n)$ を Eq.(2-17) とする。

$$f(t, \alpha, n) = \frac{t^{n-1} \cdot e^{-\alpha t}}{(n-1)!} \quad (2-17)$$

本式に関して AUC を求めるためラプラス変換を行うと以下のようになる。

$$\begin{aligned} L(f(t, \alpha, n)) &= L\left(\frac{t^{n-1} \cdot e^{-\alpha t}}{(n-1)!}\right) \\ &= \int_0^{\infty} \frac{t^{n-1} \cdot e^{-\alpha t}}{(n-1)!} e^{-st} dt \\ &= \left[\frac{t^{n-1}}{(n-1)!} \cdot \frac{e^{-(\alpha+s)t}}{(\alpha+s)} \right]_0^{\infty} + \frac{1}{(\alpha+s)} \int_0^{\infty} \frac{t^{n-2} \cdot e^{-(\alpha+s)t}}{(n-2)!} dt \\ &= \left[\frac{t^{n-1}}{(n-1)!} \cdot \frac{-e^{-(\alpha+s)t}}{(\alpha+s)} \right]_0^{\infty} + \left[\frac{t^{n-2}}{(n-2)!} \cdot \frac{-e^{-(\alpha+s)t}}{(\alpha+s)^2} \right]_0^{\infty} + \frac{1}{(\alpha+s)^2} \int_0^{\infty} \frac{t^{n-3} \cdot e^{-(\alpha+s)t}}{(n-3)!} dt \\ &= \left[\frac{t^{n-1}}{(n-1)!} \cdot \frac{-e^{-(\alpha+s)t}}{(\alpha+s)} \right]_0^{\infty} \cdots + \frac{1}{(\alpha+s)^{(n-1)}} \int_0^{\infty} \frac{e^{-(\alpha+s)t}}{0!} dt \end{aligned} \quad (2-18)$$

ここで

$$\left[\frac{t^{n-1}}{(n-1)!} \cdot \frac{-e^{-(\alpha+s)t}}{(\alpha+s)} \right]_0^{\infty} = \left[\frac{t^{n-2}}{(n-2)!} \cdot \frac{-e^{-(\alpha+s)t}}{(\alpha+s)^2} \right]_0^{\infty} = \cdots = 0 \quad (2-19)$$

より、Eq.(2-18) は Eq.(2-19) を用いて Eq.(2-20)のように表される。

$$\begin{aligned} &\left[\frac{t^{n-1}}{(n-1)!} \cdot \frac{-e^{-(\alpha+s)t}}{(\alpha+s)} \right]_0^{\infty} \cdots + \frac{1}{(\alpha+s)^{(n-1)}} \int_0^{\infty} \frac{e^{-(\alpha+s)t}}{0!} dt \\ &= \left[\frac{-e^{-(\alpha+s)t}}{(\alpha+s)^n} \right]_0^{\infty} = \frac{1}{(\alpha+s)^n} \end{aligned} \quad (2-20)$$

以上より

$$L(f(t, \alpha, n)) = \frac{1}{(\alpha + s)^n} \quad (2-21)$$

となる。本式の AUC はラプラス変換を用いて

$$AUC = \lim_{s \rightarrow 0} L(f(t, \alpha, n)) = \frac{1}{\alpha^n} \quad (2-22)$$

となる。そのため、Eq.(2-17) を AUC で正規化すると、以下の式となり、Eq.(2-23) となる。即ち、Eq.(2-23) は Eq.(2-24) を満たす。

$$F(t, \alpha, n) = \frac{\alpha^n \cdot t^{n-1} \cdot e^{-\alpha t}}{(n-1)!} \quad (2-23)$$

$$f(t, \alpha, n) = AUC \cdot F(t, \alpha, n) \quad (2-24)$$

ここで、Eq.(2-17) における $f(t, \alpha, n)$ が最大値をとる時間を $t=T_{max}$ とすると、微分方程式 $df(T_{max})/dt=0$ が成り立つ。

$$\frac{df(t, \alpha, n)}{dt} = \frac{1}{(n-1)!} \cdot \{(n-1) \cdot t^{n-2} \cdot e^{-\alpha t} - \alpha \cdot t^{n-1} \cdot e^{-\alpha t}\} \quad (2-25)$$

$$\begin{aligned} \frac{df(T_{max}, \alpha, n)}{dt} &= 0 \\ \Leftrightarrow \frac{1}{(n-1)!} \cdot \{(n-1) \cdot T_{max}^{n-2} \cdot e^{-\alpha T_{max}} - \alpha \cdot T_{max}^{n-1} \cdot e^{-\alpha T_{max}}\} &= 0 \\ \Leftrightarrow \frac{T_{max}^{n-2} \cdot e^{-\alpha T_{max}}}{(n-1)!} \cdot \{(n-1) - \alpha \cdot T_{max}\} &= 0 \\ \Leftrightarrow \alpha \cdot T_{max} &= (n-1) \\ \Leftrightarrow T_{max} &= \frac{(n-1)}{\alpha} \end{aligned} \quad (2-26)$$

Eq.(2-23) に T_{max} を代入することで $f(t, \alpha, n)$ の最大値が得られる。

$$\begin{aligned}
f(T_{\max}, \alpha, n) &= \frac{T_{\max}^{n-1} \cdot e^{-\alpha T_{\max}}}{(n-1)!} \\
&= \frac{e^{-(n-1)}}{(n-1)!} \cdot \left(\frac{n-1}{\alpha}\right)^{n-1}
\end{aligned} \tag{2-27}$$

時刻 t における血球数を $y(t)$ とすると、時刻 $t=0$ における血球数 $y(0)$ と $f(t, \alpha, n)$ により以下のよう求められる。

$$\begin{aligned}
y(t) &= y(0) - f(t, \alpha, n) \\
&= y(0) \left\{ 1 - \frac{f(t, \alpha, n)}{y(0)} \right\} \\
&= y(0) \left\{ 1 - \frac{t^{n-1} \cdot e^{-\alpha t}}{(n-1)!} \cdot \frac{1}{y(0)} \right\}
\end{aligned} \tag{2-28}$$

ここで、 $B = f(T_{\max}, \alpha, n)/y(0)$ とすると、

$$\begin{aligned}
y(t) &= y(0) \left\{ 1 - \frac{t^{n-1} \cdot e^{-\alpha t}}{(n-1)!} \cdot \frac{B}{f(T_{\max}, \alpha, n)} \right\} \\
&= y(0) \left\{ 1 - \frac{t^{n-1} \cdot e^{-\alpha t}}{(n-1)!} \cdot B \cdot \left(\frac{e^{-(n-1)}}{(n-1)!} \cdot \left(\frac{n-1}{\alpha}\right)^{n-1} \right) \right\} \\
&= y(0) \left\{ 1 - B \cdot e^{n-1-\alpha t} \cdot \left(\frac{t \cdot \alpha}{n-1}\right)^{n-1} \right\}
\end{aligned} \tag{2-29}$$

となり本式は Eq.(2-1) と一致し、 t 時間後の血球数 $y(t)$ をパラメータ B 、 n 、 α で表すこととなる。また、 $f(t, \alpha, n)$ が最大値を取るとき、 $y(t)$ は最小値となり、 $T_{\text{nadir}} = T_{\text{max}}$ である。

2.2.4 母集団解析

母集団解析とは、各患者における評価値（解析を用いて評価を行いたい値を示し、母集団薬物動態解析であれば血中濃度）のプロファイルが数理モデルを用いて記述可能であるという前提に基づいたうえで、患者毎に評価するのではなく患者が属する母集団の特徴として、数理モデルを用いて評価する。すなわち、母集団における平均的なプロファイルを、母集団パラメータ (θ) を用いたうえで個体間のパラメータ変動を表現するパラメータ（個体間誤

差: η) と、同一個体内における動態パラメータの変動及びその他全ての誤差を示すパラメータ (個体内誤差: ε) を用いて以下のような Eq.(2-31) で示される。

$$E(t) = f(\theta, t, \eta) + \varepsilon \quad (2-31)$$

$E(t)$ は t に依存して変化する評価値を示し、 $f(\theta, t, \eta)$ は θ, t, η により決定する関数を示す。この時、パラメータにおける個体間誤差 η は変動の仕方により、付加誤差 ($\theta + \eta$)、比例誤差 ($\theta \times (1 + \eta)$)、指数誤差 ($\theta \times e^\eta$) に分けられ、また個体内誤差 ε も同様である。 η の分布は正規分布 (平均値 0、分散 ω^2) の分布に従い、 ε は正規分布 (平均値 0、分散 σ^2) に従うと仮定され、 ω^2 、 σ^2 が算出される。

母集団解析における η 、 ε の概念図を Figure 2-3 に示す。このような母集団パラメータとその個体間変動を固定効果、個体内誤差を変量効果と呼び、Eq.(2-32, 33, 34) で表されるようないくつかの誤差モデルの設定方法が存在する。

$$\theta_j = \bar{\theta} + \eta_{\theta_j} \quad (\text{絶対誤差モデル}) \quad (2-32)$$

$$\theta_j = \bar{\theta} \times (1 + \eta_{\theta_j}) \quad (\text{相対誤差モデル}) \quad (2-33)$$

$$\theta_j = \bar{\theta} \times \exp(\eta_{\theta_j}) \quad (\text{指数誤差モデル}) \quad (2-34)$$

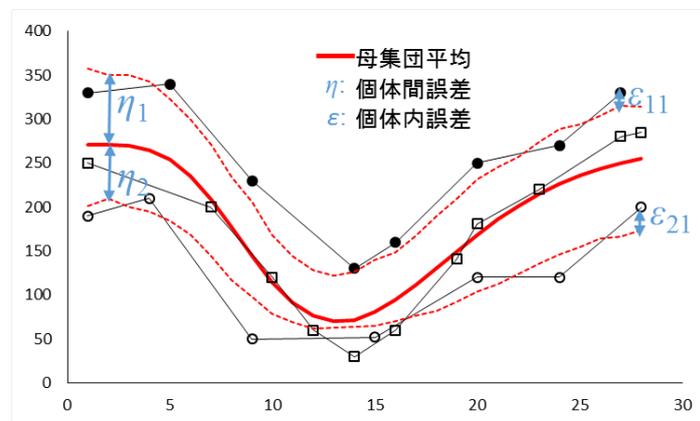


Figure 2-3. Schematic representation of the population analysis.

2.2.3 モデル評価

最終的なモデルパラメータの評価はブートストラップ法を用いて得られる信頼区間を用いて行った (ブートストラップ法に関しては Appendix.5 参照)。ブートストラップ法のデータセットは Perl-Speaks-NONMEM Ver.4.60 を用いて元のデータセットからランダムに反復抽出した。推定は 1,000 回収束するまで繰り返し行い、中央値、最小値、最大値を求めた。

モデルの確認には、相関プロット、残差プロット、及び最終モデルにより推定されたパラメータを用いて個体間、個体内誤差を考慮に入れ、1,000 名分のシミュレーション結果を用いて 90% 信頼区間を用いた VPC (visual predictive check) (72-74) を行った。相関プロットでは実

測値 (OBS) と予測値 (individual POSTHOC predicted: IPRED)、残差プロットでは条件付き重み付き残差 (conditional weighted residual: CWRES) の関係性を確認した。

2.2.4 最適なサンプリング時間に関するシミュレーション

1 ポイントのデータのみからベイズ推定を用いて Nadir と T_{nadir} を予測する場合の予測性を評価するために、PLT、RBC、WBC に関して推定された個体間、個体内誤差を含めた最終パラメータから 1000 通りの時間推移のデータを作成した。これをシミュレーションデータ (S1) とした。1 つの時間推移データにつき、Day 1 から Day 28 までのデータが存在するが、サンプリング時間は Day 1 から Day 15 とした。それぞれのサンプリング時間における血球数から NONMEM[®]における POSTHOC オプション (71) を用いて経験的ベイズ法から Nadir 及び T_{nadir} を予測し、S1 内の Nadir と T_{nadir} と比較を行った。この操作を 1000 回行い、それぞれのサンプリング時間に対して平均誤差 (mean error: ME) 及び平均平方誤差 (root mean squared error: RMSE) を用いて Nadir と T_{nadir} の予測性を評価した。ME と RMSE の算出式は以下の Eq.(2-35)、(2-36) に示す。

$$ME = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (X_i - Pred_i) \quad (2-35)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (X_i - Pred_i)^2} \quad (2-36)$$

ここで N はコース数を示し (全 1000 コース)、 X_i は i 番目のコースにおける Nadir あるいは T_{nadir} 、 $Pred_i$ は i 番目のコースにおけるベイズ推定を用いて予測した Nadir あるいは T_{nadir} を示す。

2.2.6.1 ポイントのサンプリングから予測された結果と実測値の比較

GC 療法を受ける外来患者は Day 1、Day 8、Day 15 に化学療法を受けるために来院するので、これらの来院日には臨床検査値を得やすい。そこで、Day 8 のみのデータを用いて Nadir と T_{nadir} の予測性を評価した。この予測性の評価は、Leave-One-Out (LOO) 法を用いて行った (LOO 法に関しては Appendix.6 参照)。フルデータセットにおいて、いくつかの時間的推移からは Day 8 のデータが欠損していたため、フルデータセットから、Day 8 のデータを持つ時間的推移データを 1 つ取り除き母集団パラメータを推定した。その後取り除いた時間的推移データにおける Day 8 データと推定された母集団パラメータからベイズ法を用いて Nadir と T_{nadir} を予測した。この作業を繰り返し行い、予測性の評価のため Eq.(2-35) と Eq.(2-36) を用いて ME、RMSE を算出し、Eq.(2-37) を用いて Fold-Error を算出した。

$$\begin{aligned}
 \text{Fold - Error} &= \frac{\text{Pred}_i}{X_i} \quad \text{if } \text{Pred}_i > X_i \\
 \text{Fold - Error} &= \frac{X_i}{\text{Pred}_i} \quad \text{else}
 \end{aligned}
 \tag{2-37}$$

ここで、 X_i と Pred_i は i 番目の患者における実測値とベイズ法による推定値をそれぞれ示す。本研究における LOO 法に関しては R ソフトウェア (version 3.23; <http://www.r-project.org>) (34) を用いて独自のプログラムにより行った。以下にそのプログラムを示す。

```

#####
###各一患者データが抜けたデータを生成
DATA1<-read.table("DATA.csv",sep="," ,header=T)
###データファイルを読み込む
IDDATA<-DATA1$ID2
PATIENTID<-unique(IDDATA)
###患者のIDを抽出
for (i in 1:length(PATIENTID)){
DATA12<-DATA1[DATA1$ID2!=PATIENTID[i], ]
data.name<-paste("DATA-",i,".csv",sep="")
write.table(DATA12, file=data.name, sep="¥t", row.names=FALSE, quote=FALSE)
}
#####
###コントロールファイルを書き換えるプログラム
for (k in 1:length(PATIENTID)){
cnt<-read.table("cnt1.txt",sep="¥t",as.is=T)
###コントロールファイル読み込み
cnt[3,]<-chartr(paste("-",1,sep=""),paste("-",k,sep=""),cnt[3,])
cnt[31,]<-chartr(paste("-",1,sep=""),paste("-",k,sep=""),cnt[31,])
###コントロールファイル書き換え
data.name<-paste("cnt-",k,".txt",sep="")
write.table(cnt, file=data.name,quote=F, row.names=F, col.names=F)
###コントロールファイル保存
}
#####
###NONMEMによる解析
for (k in 1:length(PATIENTID)){
system(paste("C:/Users/nmfe73.bat cnt-",k,".txt Result-",k,".wri",sep=""))
}
#####

```

Figure 2-4. The model code of estimating parameter in R.

```

#####
###全体のデータから一患者ずつのデータを作成
DATA<-read.table("DATA2.csv",sep=";",header=T)
IDNUM<-unique(DATA$ID2)
for (i in 1:length(IDNUM)){
DATA2<-DATA[DATA$ID2==IDNUM[i], ]
data.name<-paste("DATA-",IDNUM[i],".csv",sep="")
write.table(DATA2, file=data.name, sep="¥t", row.names=FALSE,col.names=F,
quote=FALSE)
}
#####
###コントロールファイルを各データに対応する母集団パラメータに書き換える
PP<-read.table("VA.csv",sep=";",head=T)
###各データに対する母集団パラメータの一覧
for (k in 1:length(IDNUM)){
cnt<-read.table("ctrl.txt",sep="¥t",as.is=T)
cnt[3,]<-paste("$DATA DATA-",IDNUM[k],".csv",sep="")
cnt[38,]<-paste("$TABLE ID TIME BB AA YO Tn Yn IPRED ONEHEADER FILE=table-
",IDNUM[k],".csv",sep="")
###それぞれのコントロールファイルを読み込み
T1<-PP[PP$ID2==IDNUM[k],]$TH1
T2<-PP[PP$ID2==IDNUM[k],]$TH2
T3<-PP[PP$ID2==IDNUM[k],]$TH3
T4<-PP[PP$ID2==IDNUM[k],]$TH4
E1<-PP[PP$ID2==IDNUM[k],]$ETA1
E2<-PP[PP$ID2==IDNUM[k],]$ETA2
E3<-PP[PP$ID2==IDNUM[k],]$ETA3
E4<-PP[PP$ID2==IDNUM[k],]$ETA4
EPS<-PP[PP$ID2==IDNUM[k],]$EPS1
cnt[30,]<-paste("$THETA ",T1)
cnt[31,]<-paste("$THETA ",T2)
cnt[32,]<-paste("$THETA ",T3)
cnt[33,]<-paste("$THETA ",T4)
cnt[34,]<-paste("$OMEGA ",E1,"",E2,"",E3,"",E4)
cnt[35,]<-paste("$SIGMA ",EPS)
###コントロールファイルの母集団パラメータを書き換え
data.name<-paste("cnt-",IDNUM[k],".txt",sep="")
write.table(cnt, file=data.name,quote=F, row.names=F, col.names=F)
###コントロールファイル保存
}
#####
###NONOMEMによる解析
for (k in 1:length(IDNUM)){
system(paste("C:/Users/nmfe73.bat cnt-",IDNUM[k],".txt Result-
",IDNUM[k],".wri",sep=""))
}
#####

```

Figure 2-5. The model code for Leave-One-Out (LOO) procedure in R.

2.3 結果

2.3.1 患者背景

55名の患者からレトロスペクティブにデータを集めた。これらの患者のうち、6名が放射線療法を受けており24名がG-CSF製剤を投与され、15名が輸血を受けており、13名が他の抗がん剤を併用されている、あるいは異なる投与スケジュールであった (Figure 2-6)。

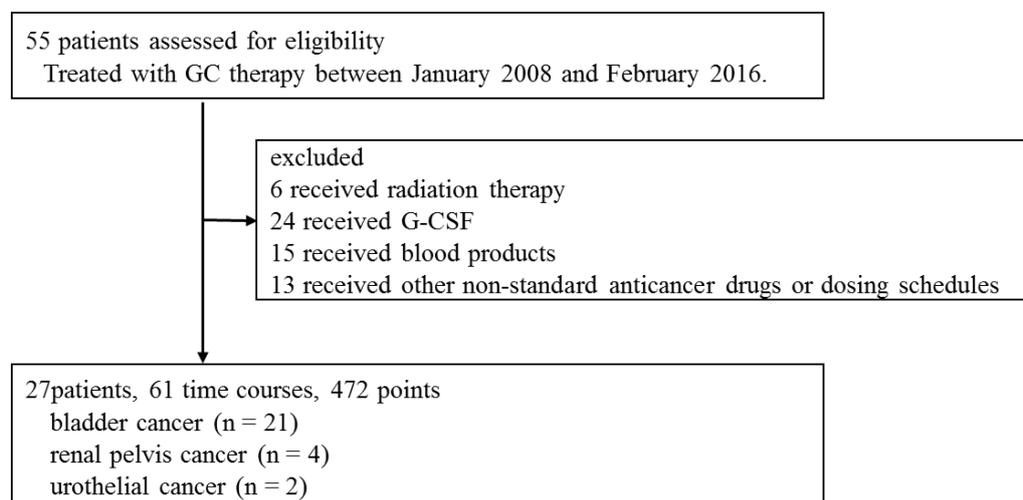


Figure 2-6. Selection processes of the eligible patients

最終的に PLT、RBC、WBC に関して 27 名の患者から得られた 61 コース、472 ポイントのデータを解析に用いた。患者とデータに関しては Table 2-1 に示す。がん種に関しては、膀胱がん 21 名、腎盂腎がん 4 名、尿管がん 2 名であった。実際の投与量と標準投与量の比で示される相対治療強度 (75) (relative dose intensity: RDI) は $94.2 \pm 15.8\%$ (21.0-100.0) であった。ほとんどの患者は標準投与量で治療を受けており、腎盂がんの 1 名が腎機能低下を原因として Day 1 のみ投与されていた。

Table 2-1. Summary of the patients' characteristics. (Table 1, *Pharmacology*)

Number of Subjects	27 (Male: 21, Female: 6)
Age (years)	68.4 ± 8.8 (45.0–79.0)
Height (cm)	161.3 ± 8.0 (147.0–178.7)
Body weight (kg)	58.6 ± 11.6 (32.5–79.9)
ALT (IU/L)	18.4 ± 11.8 (7.0–51.0)
Serum Creatinine (mg/dL)	1.00 ± 0.28 (0.53–1.64)
Total number of time courses	61 courses
Total number of observed data points	472 points

*Mean \pm SD (minimum–maximum)

2.3.2 骨髄抑制に関する母集団モデル

モデル解析により得られた最終的なパラメータを Table 2-2 に示す。

Table 2-2 Final parameter estimates for PLT, WBC, and RBC and the results of bootstrap evaluation. (Table 2, *Pharmacology*)

	PLT				RBC				WBC			
	Final Model		bootstrap		Final Model		bootstrap		Final Model		bootstrap	
	Estimate (CV)	SE (RSE)	Median (CV)	(Min, Max)	Estimate (CV)	SE (RSE)	Median (CV)	(Min, Max)	Estimate (CV)	SE (RSE)	Median (CV)	(Min, Max)
OBJ	4308	-	-	-	-409	-	-	-	1516	-	-	-
n	5.2	0.44 (8.6%)	5.2	(4.9, 5.3)	9.37	2.4 (25.1%)	9.4	(8.1, 9.9)	3.6	1.2 (32.7%)	3.6	(2.7, 4.5)
α	0.40	0.033 (8.1%)	0.40	(0.39, 0.41)	0.52	0.18 (33.8%)	0.52	(0.43, 0.55)	0.25	0.090 (36.1%)	0.25	(0.16, 0.31)
B	0.75	0.018 (2.4%)	0.75	(0.74, 0.75)	0.12	0.016 (13.6%)	0.11	(0.11, 0.13)	0.65	0.050 (7.8%)	0.65	(0.61, 0.66)
y(0)	318	18 (5.7%)	318	(313, 323)	3.7	0.07(1.9%)	3.7	(3.7, 3.7)	9.7	0.91 (9.4%)	9.7	(9.0, 10.3)
ω_n^2	5.0×10^{-5} (0.71%)	2.0×10^{-4} (400%)	4.3×10^{-5} (0.65%)	$(9.1 \times 10^{-8}, 8.3 \times 10^{-5})$	1.2×10^{-5} (0.35%)	2.3×10^{-5} (192%)	9.7×10^{-6} (0.31%)	$(2.7 \times 10^{-7}, 0.0059)$	0.040 (19.9%)	0.10 (259%)	0.038 (19.6%)	$(1.2 \times 10^{-7}, 0.092)$
ω_α^2	0.049 (22.1%)	0.014 (28.7%)	0.049 (22.1%)	(0.038, 0.056)	0.040 (20.1%)	0.019 (46.8%)	0.041 (20.2%)	(0.025, 0.043)	0.12 (34.8%)	0.13 (107%)	0.13 (35.4%)	(0.020, 0.24)
ω_B^2	0.020 (14.0%)	0.010 (52.3%)	0.020 (14.1%)	(0.014, 0.023)	0.0054 (7.3%)	0.081 (1505%)	0.0049 (7.0%)	$(2.7 \times 10^{-5}, 0.070)$	1.3×10^{-4} (1.1%)	5.5×10^{-4} (426%)	6.3×10^{-6} (0.25%)	$(7.6 \times 10^{-8}, 0.0085)$
$\omega_{y(0)}^2$	0.13 (36.5%)	0.028 (21.4%)	0.13 (36.6%)	(0.12, 0.14)	0.021 (14.5%)	0.0040 (19.3%)	0.021 (14.5%)	(0.019, 0.021)	0.044 (21.0%)	0.014 (31%)	0.045 (21.1%)	(0.040, 0.077)
σ^2	0.072 (26.8%)	2.0×10^{-4} (0.3%)	0.072 (26.9%)	(0.062, 0.075)	0.0079 (8.9%)	0.0029 (37.4%)	0.0079 (8.9%)	(0.0050, 0.0081)	0.25 (49.9%)	0.044 (17.8%)	0.25 (49.9%)	(0.19, 0.26)

The values for $\omega_n^2, \omega_\alpha^2, \omega_B^2, \omega_{y(0)}^2$ and σ^2 are given as variance. CV (%) was calculated $(\omega^2)^{\frac{1}{2}} \times 100$. RSE (%) was calculated $\frac{(SE)}{(Estimate)} \times 10$

最終モデルパラメータを用いて推定される時間的推移の 90%信頼区間、及び実測値を示した VPC の図を Figure 2-7 に示す。

個体内誤差を考慮に入れた予測値 (individual POSTHOC predicted: IPRED) と実測値の相関プロットと、IPRED と条件付き重み付き残差 (conditional weighted residual: CWRES) の残差プロットを Figure 2-8 に示す。CWRES は適切なモデルであれば正規分布となることが期待されるため、値が 1.96 以下を示す部分は 95%信頼区間に相当する。PLT、RBC、WBC の CWRES の絶対値が 1.96 以下である割合はそれぞれ 94.1%、96.9%、95.8%であった。最終パラメータは全てブートストラップ法における推定値の範囲内に収まった (Table 2-2)。また、各血球数に関して抗がん剤治療のサイクル数と Nadir 値の関係を Figure 2-9 に示す。

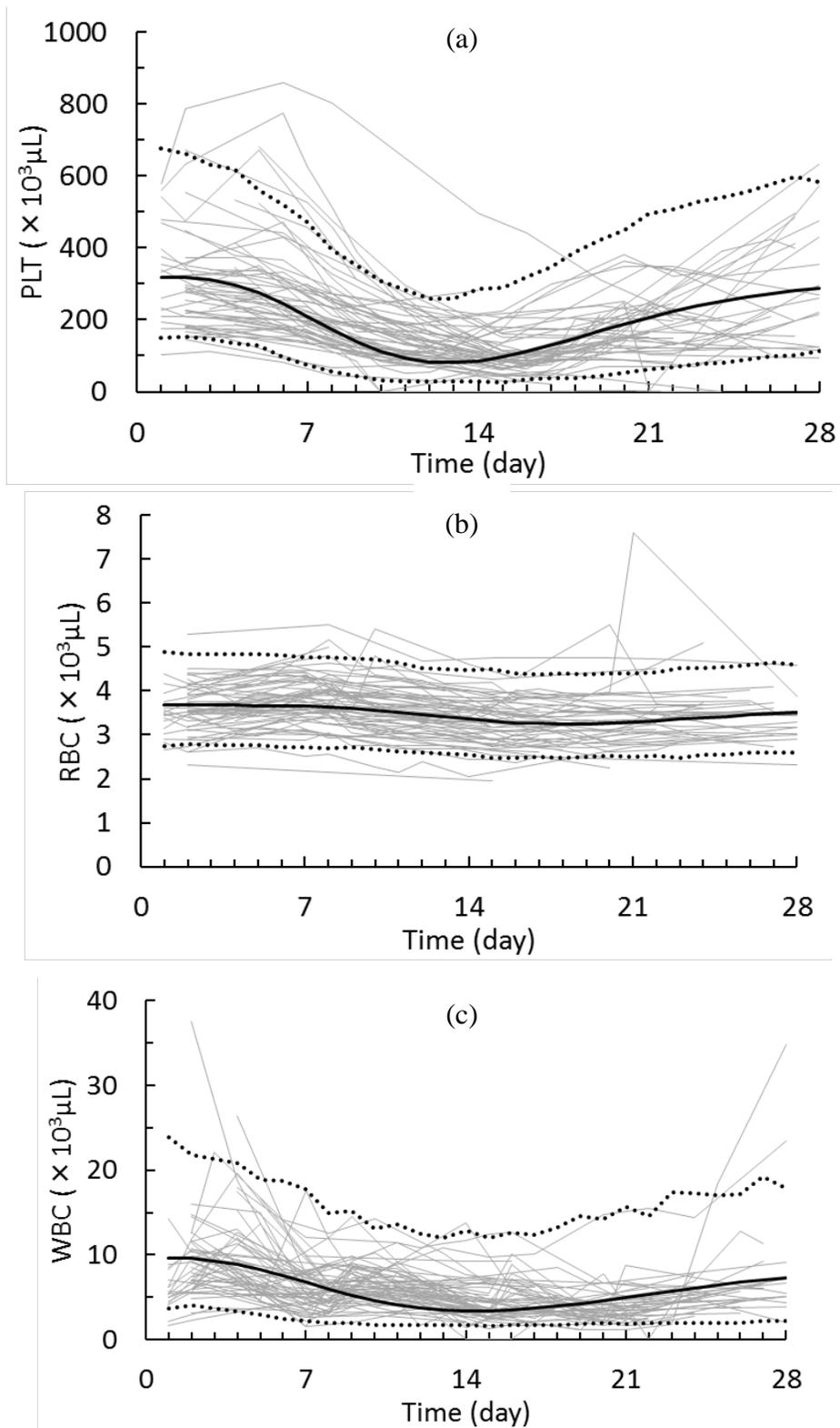


Figure 2-7 Time course profiles for observed cell count data and results of a visual predictive check. (a), PLT; (b), RBC; and (c), WBC; Observed data in each time course are connected by gray lines. Solid curves, predicted population average profiles; dotted curves show 90% predictive intervals. (Figure 1, *Pharmacology*)

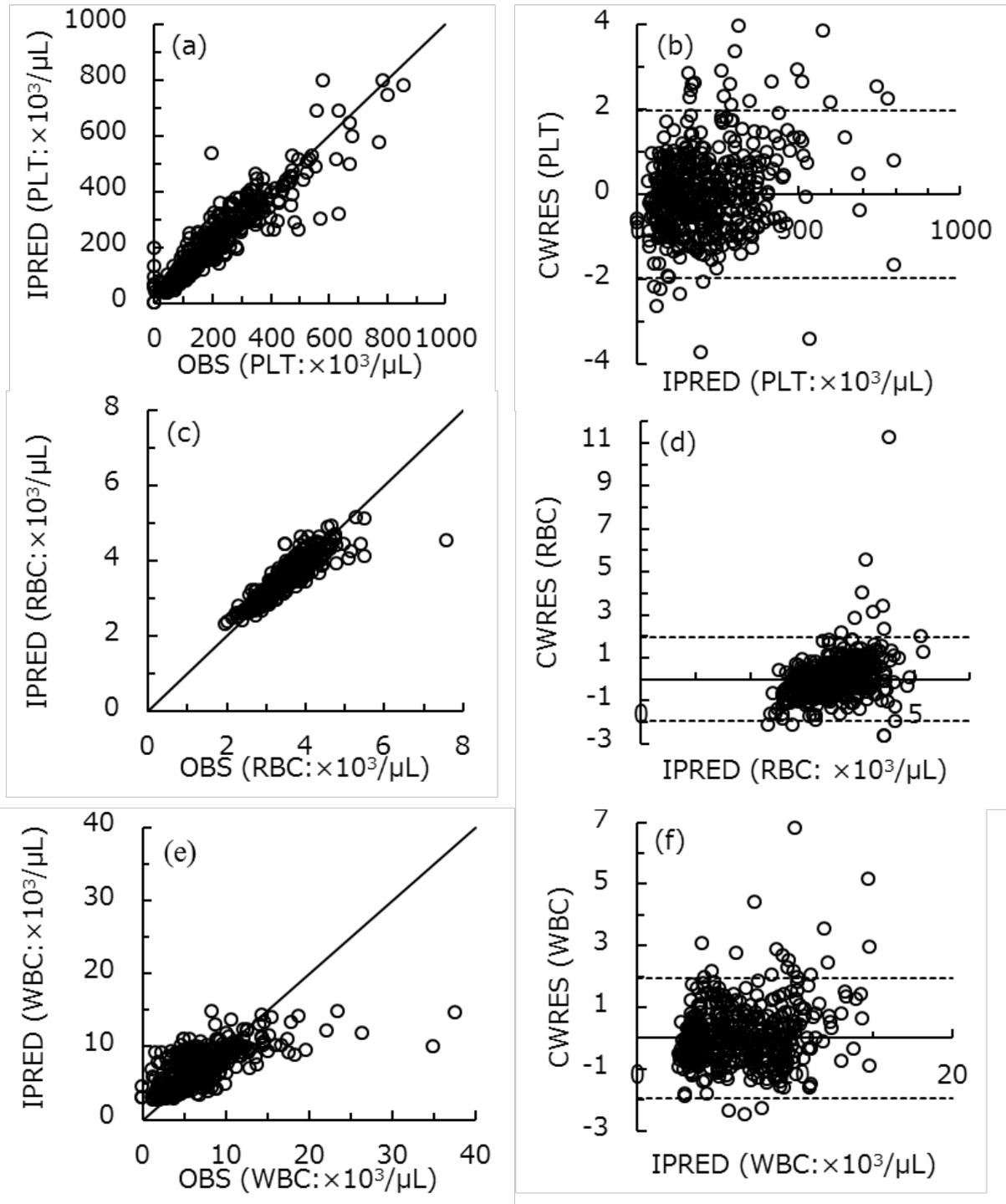


Figure 2-8 Diagnostic plots for the final model. (a), (c), and (e) are correlation plots for the observed (OBS) and individually predicted (IPRED) cell counts for PLT, RBC, and WBC, respectively. The lines indicate identity. (b), (d), and (f) are plots of the weighted residuals (WRES) vs. IPRED for PLT, RBC, and WBC, respectively. Dotted lines indicate ± 1.96 ranges of WRES. (Figure 2, *Pharmacology*)

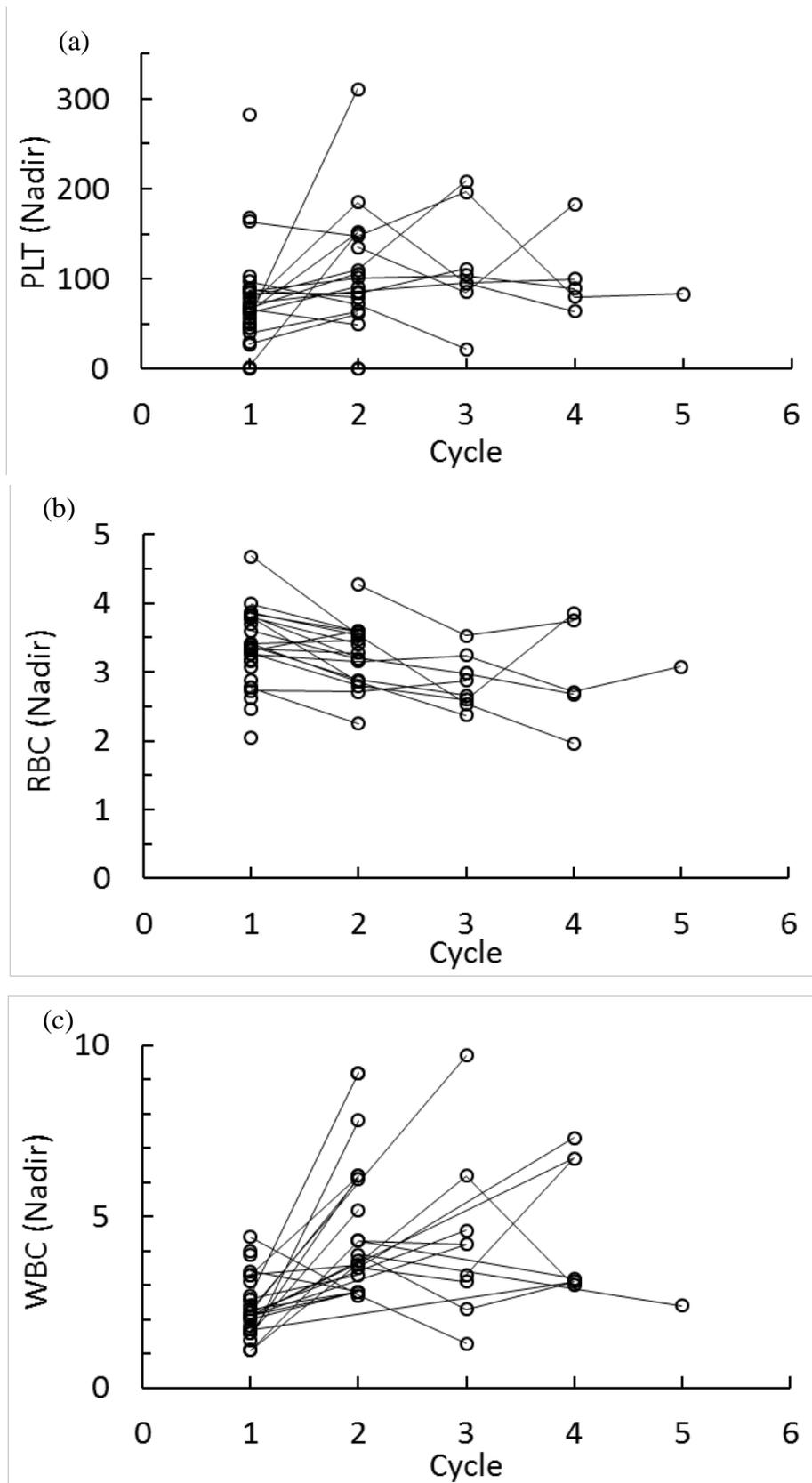


Figure 2-9 Plots of nadir values on each treatment cycle. (a) PLT, (b) RBC, (c) WBC. The data from the same patients are connected by solid lines.

2.3.3 最適なサンプリングに関するシミュレーション

Nadir と T_{nadir} の予測を最適に行うためのサンプリング時間を調べるため、始めに最終モデルパラメータから作成されたシミュレーションデータを用いて、様々なサンプリング時間から 1 ポイントのデータを用いたベイズ法による予測性を評価した。Day 1 から Day 15 の間のデータ 1 ポイントのみを用いて Nadir 及び T_{nadir} を予測した。Nadir に対する ME と RMSE (最小値、最大値、Day 8 における値) をそれぞれ Table 2-3 に示す。Day 15 付近である T_{nadir} に近い Day のデータを用いることでその予測性は高くなる傾向にあった。しかし、全体的にあまり大きな変化がなく、どのデータを利用しても差異がなかった。そのため、外来患者が投薬に訪れる日でもある Day 8 のデータを用いて実測値における予測性を評価した。

Table 2-3 ME and RMSE values for nadir and T_{nadir} . (Table 3, *Pharmacology*)

Sampling Day	PLT				RBC				WBC			
	Nadir		T_{nadir}		Nadir		T_{nadir}		Nadir		T_{nadir}	
	ME	RMSE	ME	RMSE	ME	RMSE	ME	RMSE	ME	RMSE	ME	RMSE
1	0.75	3.1	-22.5	48.0	-0.04	4.1	-0.40	0.50	1.9	5.0	-1.5	1.9
2	0.75	3.1	-22.6	46.9	-0.04	4.1	-0.41	0.50	1.9	4.9	-1.5	1.9
3	0.74	3.1	-21.7	43.9	-0.04	4.1	-0.40	0.48	1.8	5.0	-1.5	1.8
4	0.73	3.1	-21.1	45.2	-0.04	4.1	-0.40	0.49	1.8	5.0	-1.5	1.8
5	0.76	3.0	-20.6	45.7	-0.04	4.1	-0.40	0.49	1.8	5.0	-1.5	1.9
6	0.81	3.0	-20.4	46.1	-0.04	4.1	-0.40	0.50	1.7	5.1	-1.5	1.8
7	0.81	2.9	-19.9	47.3	-0.04	4.1	-0.40	0.49	1.4	5.0	-1.5	1.9
<u>8</u>	<u>0.75</u>	<u>2.8</u>	<u>-19.0</u>	<u>43.9</u>	<u>-0.03</u>	<u>4.1</u>	<u>-0.39</u>	<u>0.48</u>	<u>1.2</u>	<u>5.1</u>	<u>-1.5</u>	<u>1.8</u>
9	0.51	2.7	-20.6	43.3	-0.04	4.1	-0.41	0.49	0.4	5.1	-1.6	1.9
10	0.34	2.7	-20.1	39.9	-0.01	4.1	-0.39	0.48	0.1	5.1	-1.6	1.8
11	0.04	2.8	-22.7	39.4	-0.03	4.1	-0.40	0.49	-0.6	5.6	-1.6	1.9
12	-0.19	3.0	-26.1	39.8	-0.04	4.1	-0.40	0.49	-1.1	5.9	-1.6	1.9
13	1.62	3.7	-26.7	38.9	-0.09	4.1	-0.40	0.49	-1.7	6.6	-1.6	1.8
14	1.53	3.5	-22.1	35.6	-0.17	4.1	-0.42	0.50	-2.7	7.7	-1.6	1.9
15	1.32	3.2	-19.9	35.2	-0.22	4.2	-0.43	0.50	4.5	7.0	-1.6	1.8

Values of Day 8 are highlighted with underlines.

2.3.4 実測値を用いた予測性の評価

実測値のデータセットを用いて LOO 法を行い、その予測性を評価した。フルデータセットの 61 コースのうち、Day 8 を含むものは 43 コース (335 ポイント) であり、LOO 法を 43 回繰り返した。Day 1 から Day 28 まで全ての日において実測値が得られたわけではなかったが、Day 10 から Day 25 の間で最低値となった値を Nadir、最低値を得た時間を T_{nadir} とした。例として Figure 2-10 に Day 8 のデータ 1 ポイントから予測を行った PLT の予測値と実測値を 4 コース分示す。Figure 2-10(d) のように実測値では血球数が増加せず、モデルでは説明できないものもみられたが、PLT では Nadir、 T_{nadir} とともに良く予測されていた。

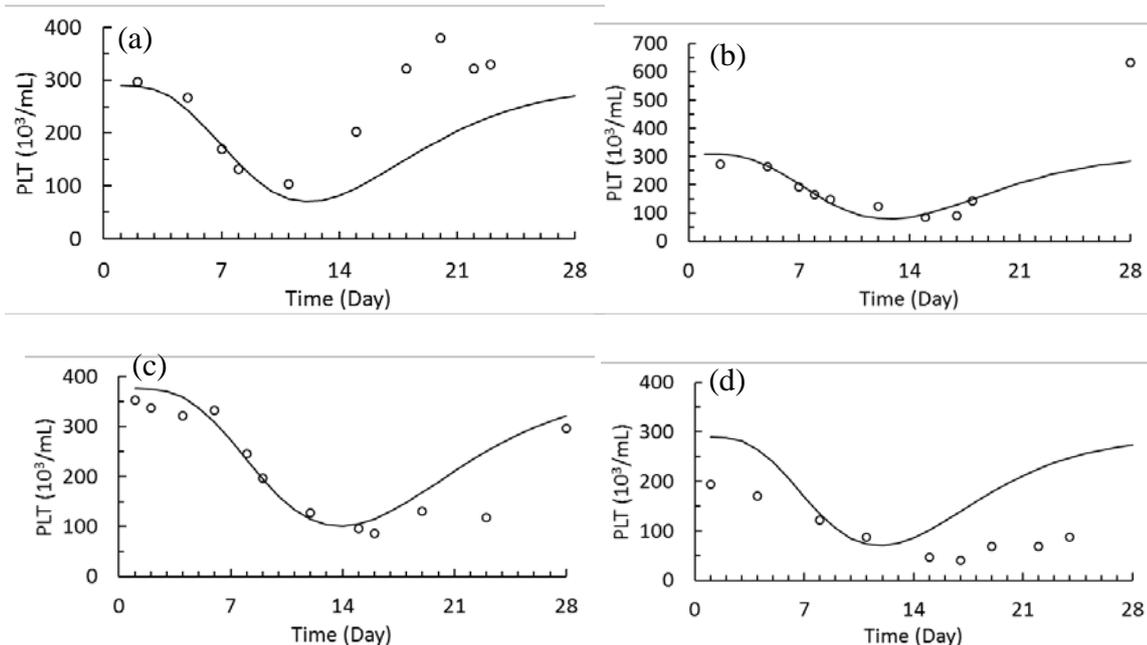


Figure 2-10 Examples of predicted PLT time course profiles. Circles, observed data; Observational data from Day 8 were used for Bayesian predictions. Solid curves, individually predicted time course profiles. (Figure 3, *Pharmacology*)

Figure 2-11 に Nadir の実測値と予測値の相関プロット (Figures 2-11(a)(c)(e)) と T_{nadir} の実測値と予測値の相関プロット (Figures 2-11(b), (d), (f)) を示す。Nadir の予測性の指標 (ME、RMSE、平均 fold-error) は PLT、RBC、WBC それぞれ (-4.1, 47.6, 26.0)、(-0.17, 0.32, 1.1)、(0.041, 1.7, 1.4) であった。 T_{nadir} の予測性の指標は (2.0, 3.2, 1.2)、(-1.2, 3.6, 1.2)、(3.1, 4.6, 1.3) であった。Figures 2-11(a), (c) から分かるように、PLT と RBC の一部の患者を除いて Nadir の予測性は良好であった。対照的に T_{nadir} の予測性は PLT、RBC、WBC すべてにおいて不十分であった (Figure 2-11(b), (d), (f))。また、Figures 2-11(e), (f) のように WBC の予測性は十分とはいえなかった。その理由として、そもそものモデル精度が高くなかったことが挙げられる (Figure 2-8(e))。また、参考として我々はベイズ法を用いない母集団解析に基づいた予測性の評価を行った (Figure 2-12)。ベイズ法を用いない推定の場合、パラメータは母集団パラメータとなるため患者毎のパラメータの変動が発生しない。ただし、今回の解析では LOO 法を用いており、母集団パラメータが毎回異なるため、わずかな変動を示す。Nadir の予測性は PLT、RBC、WBC においてそれぞれ (16.6, 63.1, 28.6)、(-0.032, 0.53, 1.2)、(0.089, 1.7, 1.5) であり、 T_{nadir} は (2.7, 3.9, 1.2)、(-1.1, 3.6, 1.2)、(3.3, 4.7, 1.3) であった。 T_{nadir} に関しては、ベイズ推定を行う場合と行わない場合で、結果に変化はほとんど見られなかったが、Nadir に関してはベイズ法を用いることで、予測値は観測値により近づき、予測性が改善することを示した。

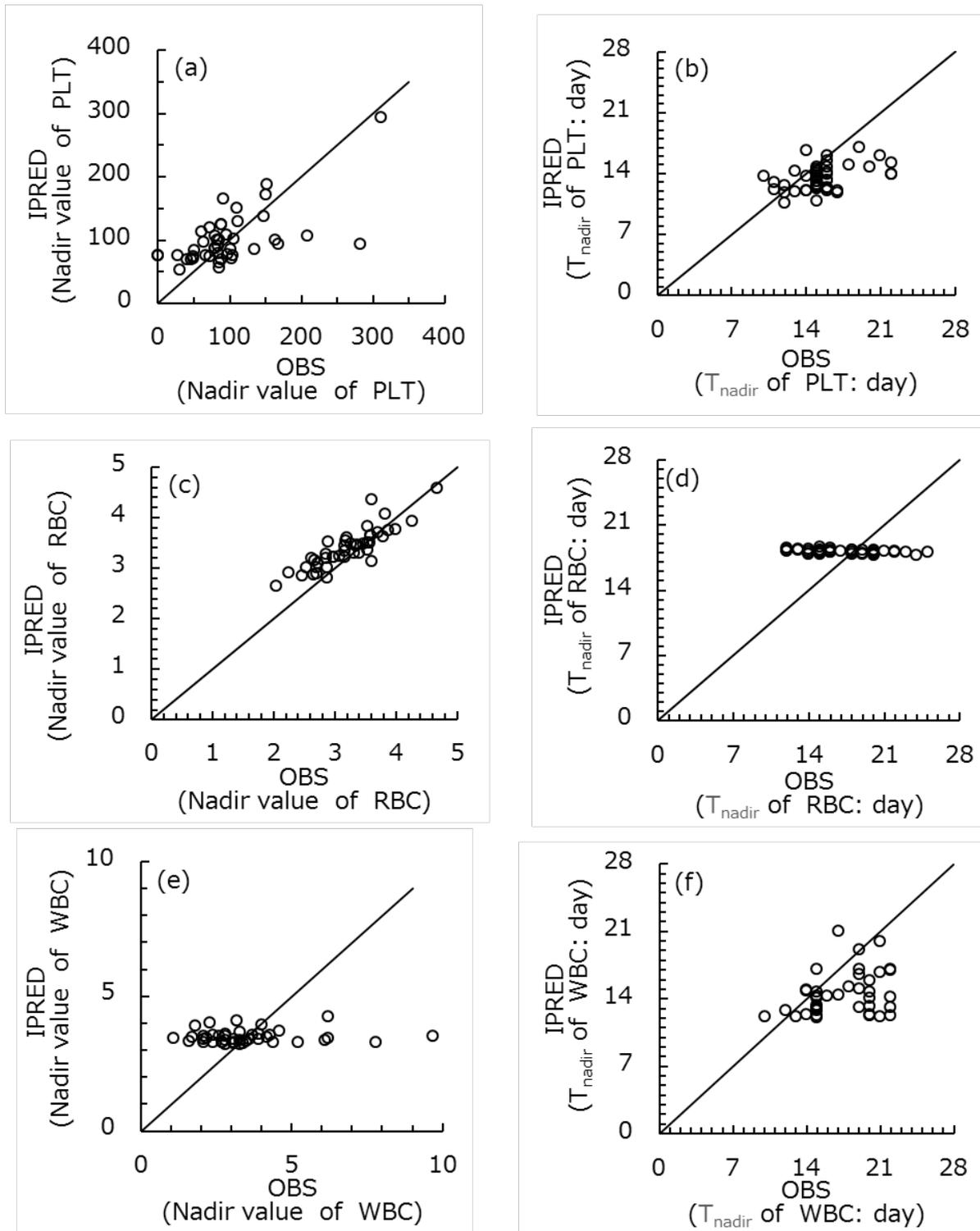


Figure 2-11. Correlation plots for predictive performance of LOO procedures. (a), (c), and (e) are correlation plots for observed (OBS) and individually predicted (IPRED) nadirs for PLT, RBC, and WBC, respectively. The lines indicate identity. (b), (d), and (f) are correlation plots for observed (OBS) and individually predicted (IPRED) T_{nadir} for PLT, RBC, and WBC, respectively. The lines indicate identity. (Figure 4, *Pharmacology*)

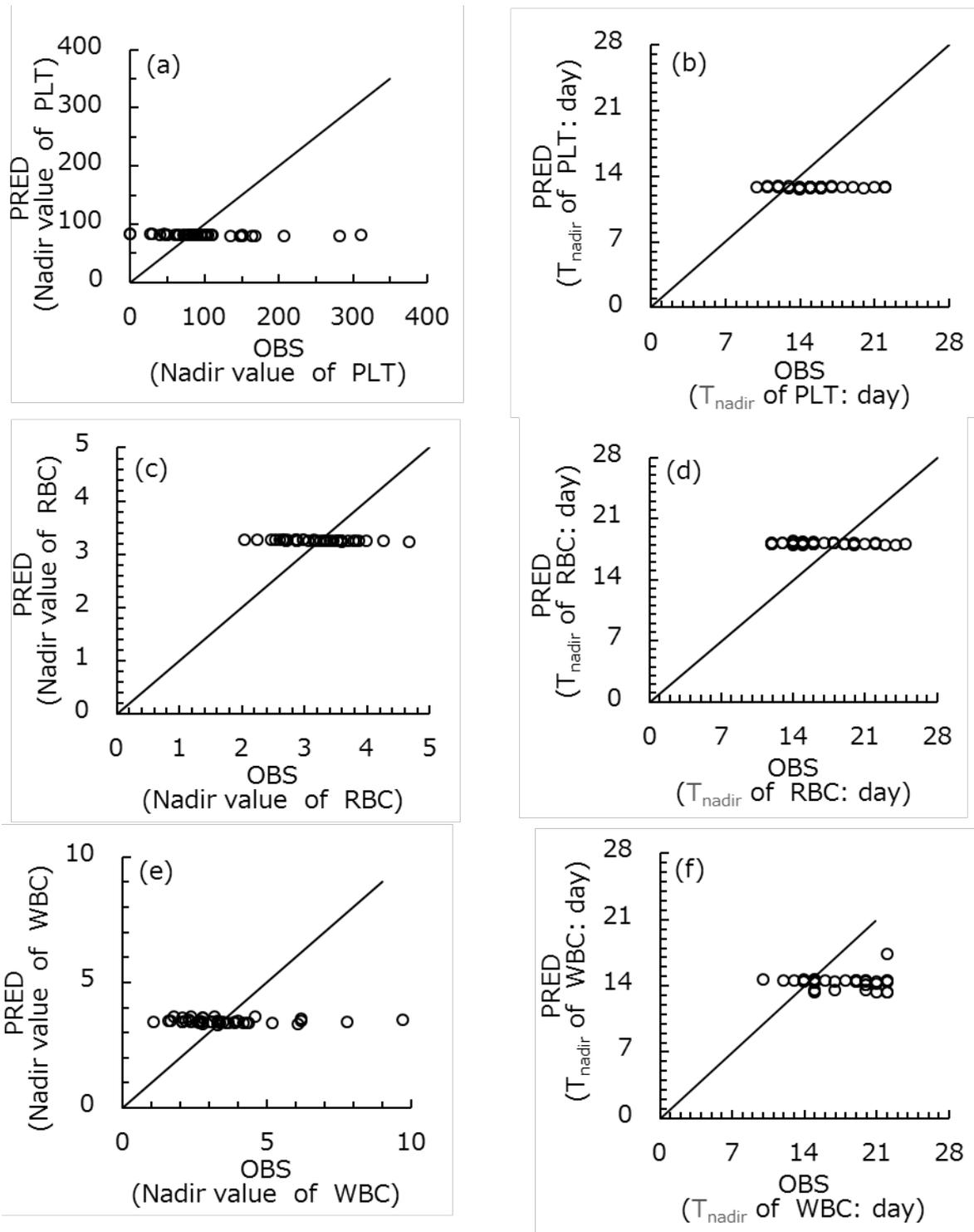


Figure 2-12 Correlation plots for predictive performance of LOO procedures. (a), (c), and (e) are correlation plots for observed (OBS) and predicted (PRED) nadirs for PLT, RBC, and WBC, respectively. The lines indicate identity. (b), (d), and (f) are correlation plots for observed (OBS) and predicted (PRED) T_{nadir} for PLT, RBC, and WBC, respectively. The lines indicate identity.

2.4 考察

骨髄抑制はゲムシタビンも含めて、ほとんどの抗がん剤において共通する副作用である (65, 76)。骨髄抑制による白血球数の低下が続くと、患者にとって致命的であり、がん化学療法中止を余儀なくされる場合もある。このような骨髄抑制の発生時期に関して先行研究では化学療法開始後、約 10 日～20 日間で発生するという報告 (65) や、約 15 日目に発生するという報告がなされている (77, 78)。しかし、この時期は患者によって大きく異なり、個々の患者の血球数の推移をモニタリングしなければ予測することは難しい。そのため個々の患者におけるがん化学療法開始後の血球数の Nadir と T_{nadir} を予測することは大いに価値がある。すでに骨髄抑制の経時的变化を説明する PK/PD モデル研究が行われており、いくつかの数理モデルが提案されている。Golabchifar らは Imatinib (68) に関して、Gonzalez-Sales らは PM00104 (Zalypsis®) (69) に関して骨髄抑制の予測モデルの報告をすでに行っている。また、Hansson らは docetaxel における骨髄抑制モデルを作成し、好中球減少により引き起こされる発熱性好中球減少症の発生頻度のシミュレーション (79) を行い、Soto らは diflomotecan と indisulam に関して複数の第 I 相試験から骨髄抑制モデルを作成し、投与量ごとの骨髄抑制の副作用グレードのシミュレーション (80) を行った。これらのモデル構築は十分に計画された臨床試験における薬物動態データや骨髄抑制を受けている患者のデータが必要である。また、Wallin らは薬物血中濃度を用いた母集団 PK/PD モデルによる骨髄抑制のベイジアン予測のツール (81) を作成した。しかし、臨床現場では血中濃度のような PK データを入手するのは難しく、このような数理モデルの解析は難しい。そのため、より実用的な数理モデルが必要とされる。加えて近年では外来化学療法が推進されており、患者負担を考えると連日入院して臨床検査値を得る場合に比べて少ないデータで予測を可能にする必要がある。

本研究では、我々が先行的に作成した骨髄抑制の時間的推移を説明する母集団 PD モデル (70) を用いて GC 療法を受けた患者に対して血球数の解析を行った。今回作成した母集団 PD モデルにおいて、WBC のモデルの予測性は PLT や RBC に比べると不十分であった (Figure 2-8 (e))。これは測定されたデータの個体間での差が大きかったことに起因すると考えられる。今後は異なるモデルによる解析も考慮する必要がある。

本モデルでは Friberg ら (17) のモデルなどで用いられるような持ち越し効果、すなわちひとつ前のクールの投与が次のクールに影響するような効果は考慮に入れなかった。持ち越し効果を含んだモデルは複雑になることと、先行研究では GEM による投与量の蓄積効果は認められなかった (82) ことが理由である。Figure 2-9 からも Cycle 数と Nadir 値に関して関係性は認められなかった。また、他の抗がん剤ではあるが、amrubicin 治療を受けた患者では好中球数は性別による有意な影響を示した (83) 報告や、GEM の投与量と骨髄抑制の副作用グレードとの有意な相関は認められない (84)、などの報告がある。しかし、本研究は患者数が少なく共変量解析は行わなかった。このような共変量解析を含めた数理モデルの作成も必要である。

また、本モデルでは G-CSF 使用患者や輸血製剤を使用した患者のデータは除外している。なるべく GC 療法以外の薬剤の影響が出ないようなモデルを目指したためであるが、その結果、特に検査値が低下したような患者のデータは除外されている。このような薬剤を使用し

た患者の影響も考慮したモデルの構築は今後の課題であると考えられる。Karlsson らはこのような因子の影響を考慮するモデルとして *interoccasion variability* を組み込むようなモデルを提案している (85)。我々は参考として、同一患者をサイクル毎に区別せず、各パラメータに *interoccasion variability* として η を組み込んだモデルの解析を行った。

各パラメータにおいて、サイクル数毎のダミー変数を用い、その係数 η を同一の分散を持つ平均値 0 の正規分布として推定した。このようなモデルをパラメータ毎に作成し、その組み合わせによって 14 通りの解析を行った。しかし、RBC と WBC では最も低い OBJ でも本研究で得られたものより有意に低下することはなかった (RBC: OBJ=-214、WBC: OBJ=1566)。また、PLT は有意に OBJ を低下させたが (OBJ: 4288)、予測性が不十分であったため、採用しなかった。

母集団解析における数理モデルは、近年ではかなり複雑なモデルも構築されており、生化学モデルなども作成されている。Yamashita らは多階層生体機能モデリング・シミュレーションプラットフォームを用いて、細胞レベルでのイベントと全身レベルでの薬物動態を動的に組み合わせるシミュレーション (86) を行った。このモデルは受容体を介した生理学的な反応から動的な反応をシミュレーションするという極めて複雑なモデルである。本研究では数理モデルを複雑化することで精度を高めるよりも、簡便性を高めるためのモデルを作成することに重点を置いた。

本研究では特に臨床現場における簡便性を考慮し、日常的に得られる検査値を用いて血球数の推移における母集団モデルを作成した。このようなモデルは抗がん剤治療における骨髄抑制の予防あるいは治療に有用であると考えられる。

加えて、最適なサンプリング時間の探索のため、シミュレーションを行った。モデル解析においてデータのサンプリング時間の探索は重要な問題の一つであり、これまでもサンプリング時間の決定に関していくつかの研究がなされてきた。Ishubashi らは Nedaplatin の AUC を予測するのに最も適したサンプリング時間に関する報告 (87) を行っており、Panetta らは Etoposide に関する小児の血中濃度予測のためのサンプリング時間に関する報告 (88) を行っている。本研究では血球数の最低値が day 15 付近となるため、それ以前のデータからの予測を目標とし、Day 1~Day 15 のデータでの予測をシミュレーションにより評価した (Table 2-3)。どの Day のデータを用いても予測性に大きく影響が無かったため、主に病院に多くの外来患者が治療開始後二回目に訪れる Day 8 のデータを用いた、ベイズ法による時間的推移の推定を行うこととした。今回得られたデータセットにおいても Day 8 のデータを持つサンプルは 32 コース (全体の 56%) であった。また、Day 8 のデータを用いた予測は T_{nadir} の約 1 週間前に Nadir を予測できることから実用的であると考えられる。このように、薬物治療モニタリングのように血球数の予測をすることで適切な薬物治療計画や副作用の予防が可能となる。例えば、アメリカ臨床腫瘍学会のガイドラインでは、がん化学療法を受けている患者には PLT が $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以下で予防的に輸血をすることが奨励 (81) されており、今回のような予測法を用いることで、予防的な輸血のような決定を行うための情報としても利用可能である。

WBC の Nadir に関する予測性は PLT や RBC と比べ良くなかった (Figure 2-11(e))。このことは、Eq.(2-1) における B の個体間変動が小さく、個体内変動が大きいことが原因であると

考えられる。 T_{nadir} の予測性は不十分であり (Figure 2-12(d), (f))、特にRBC、WBCに関しては個々に対する予測がベイズ推定を用いず母集団パラメータを用いて算出された予測値と近かった。この理由として、観測データがまばらであったため、そもそもが正確な T_{nadir} を測定できていなかった可能性もある。また、今回検討したモデルはWBCの予測性が低かった点に関して、モデルが不適切であった可能性も考えられる。本検討では、1種類のモデルの検討しかしておらず、今回検討したモデルが十分にデータを説明できるものではない可能性がある。今後の検討として、本研究で作成したモデルに対してなんらかの要因、あるいは変数を追加することでより発展的なモデルを作成することや、あるいは同一のデータにおいてすでに存在しているFribergモデルとの比較を行う必要があると考えられる。予測性が十分でない場合もあり、予測結果は十分注意して用いる必要があるが、今回検討したM&Sによる副作用予測はがん化学療法の補助療法を考える際になどに有用と考える。

2.5 小括

本章では、GC療法における副作用である骨髄抑制による血球数の時間的推移について、日常的に得られる臨床検査値を用いた母集団解析の結果を示した。PLT、RBCに関しては十分なモデルが作成されたが、WBCに関しては若干モデル精度が劣る結果となった。

本結果は日常で得られる臨床検査値からベイズ推定により血球数のNadir及び T_{nadir} の予測を行ったものであり、今後のM&Sに基づいたがん化学療法における副作用に対する薬物療法の確立に貢献できると考える。

総括

本研究では、抗がん剤における治療において経済的な側面と副作用に関して数理モデルを用いて医薬品評価を行い、以下の結論を得た。

第一章では、非小細胞肺癌における 4 つの白金製剤レジメンに関して生存期間モデルと副作用発生率を用いて費用対効果モデルを作成し、薬剤経済評価を行った。生存期間モデルはワイブル分布と指数分布を用いてモデル化し、副作用に関しては二項分布に基づいたモデル化を行った。全体のシミュレーションには独自に作成したアルゴリズムに基づき、モンテカルロシミュレーションを行った。費用対効果分析における評価は QALY-gained の割合である %SUP を評価指標として用いた。このような薬剤効果分析において数理モデルを用いることで、実際に行っていない検討が可能となる。本方法は薬剤の効果だけでなく費用も考慮に入れた患者の意思決定に貢献できると考えられる。

第二章では GC 療法後の骨髄抑制経時的変化に関してアーラン分布に基づく PD モデルを作成し、ベイズ推定を用いて Day 8 における 1 ポイントのデータからその治療コースにおける Nadir と T_{nadir} の推定を行った。がん化学療法における治療時には、薬物血中濃度データが得難く従来の PK/PD モデル解析が困難な場合があり、本法のような PK データを用いないモデルが有用である。本法により、治療時に十分な観察を行ったうえで、限られたルーチンデータを用いて骨髄抑制の程度を予測することは、がん化学療法における副作用の予防と治療方針の決定に実用的であると考えられる。

本研究では、がん化学療法における薬剤経済評価、副作用に関して数理モデルを作成してその医薬品評価を行った。数理モデルを用いた M&S 研究の問題点としては、データを詳細に説明しようとするあまりにモデルが複雑になりすぎて実際の現場では利用されていない場合も見られるため、今後は臨床薬物治療の現場で用いることが可能な簡便かつ予測精度の高いモデルを考案することも必要であると考えられる。M&S が単なる数学、解析学の領域を越えて医薬品評価に役立つためには、医薬品開発や薬物治療の知識を組み入れて、実情に即したモデル構築を目指す必要がある。本研究では、文献値のみを用いた費用対効果モデルや、日常で得られる臨床検査値のみを用いた骨髄抑制予後予測など、簡潔なモデルを目指している。

数理モデルにおける医薬品評価は、これまで判断材料が少なかった事象に対して明確かつ客観的な評価基準を与えることで治療選択における患者の意思決定の一助となると考えられる。

Appendix. 解析手法及び用語の解説

1. 解析用ソフトウェア NONMEM[®]

解析用ソフトウェア NONMEM[®]は非線形混合効果モデル (Nonlinear Mixed Effect Model) パラメータの解析に用いられるソフトウェアである。1970 年代に Sheiner らにより開発された (89)。Fortran で書かれたコンピュータプログラムであり、現在でも母集団解析に用いられている。非線形混合効果モデルとは、線形の項のみを持つ一次式ではなく、非線形である高次の項も含む数式を用いたうえで、2.24 項で説明した固定効果と変量効果を考慮に含めた混合効果を含めたモデルを示す。NONMEM[®]の特徴として、母集団平均、個体間変動、個体内変動を同時に評価可能である点や、1 患者からの測定点が少なくても複数患者における複数時点のサンプルを用いることで解析が行える点が挙げられる。また、NONMEM[®]ではオプションを用いることで推定したパラメータを用いたシミュレーションや、ベイズ推定を行うこと等が可能である。

NONMEM[®]にはコンパートメントモデル数や 1 次吸収の有無、用いるパラメータに合わせたサブルーチンが組み込まれている。サブルーチンを用いることでプログラムを一から作成せずに解析を行うことが可能である。例えば、1 次吸収過程のある 1-コンパートメントモデルで吸収速度定数 (KA)、クリアランス (CL)、分布容積 (V) を用いる場合はサブルーチンの ADVAN2 及び TRANS2 である。本研究ではこのようなサブルーチンを用いずオリジナルコードを用いた。NONMEM[®]におけるサブルーチンは薬物動態モデルに基づくものがほとんどであり、本研究のように薬力学モデルのみを用いる場合はサブルーチンを使用しない場合が多い。

NONMEM[®]における推定アルゴリズムには FO (First Order) 法、FOCE 法、FOCE-I (Forst Order with Interaction) 法があり、FO 法では個体間誤差を 0 としてテラー展開し、その際一次近似を行う。FOCE 法では個体間誤差を含めてテラー展開を行い、その際近似を行わない。FOCE-I 法では (個体内誤差: ϵ) と (個体間誤差: η) の交互作用を考慮した推定法である。本研究では汎用されている FOCE 法を用いた。また、NONMEM[®]では解析後に予測値を算出する機能を搭載しており、この時算出する予測値には PRED (predicted) と IPRED がある。PRED は個体間誤差、及び個体内誤差を考慮に入れない予測値であり、IPRED は誤差を顧慮に入れた予測値を示す。

2. CWRES

モデル解析において予測の精度を評価する方法として、予測値と実測値の差 (残差:RES) を確認する方法がある。しかし、この残差は予測値の大きさに依存するが多いため、予測値で除するなどの重みづけを行う。このような残差は重み付残差 (WRES) と呼ばれ、NONMEM[®]では RES を標準化することで算出されている。さらに FOCE 法を用いる場合にはベイズ推定を考慮に入れた条件付き重み付残差である CWRES を Hooker らが提案した (90)。CWRES は標準正規分布に従うことが知られている。

3. R 言語

R 言語は統計解析やデータ処理、シミュレーション等に特化したオープンソース・フリーソフトウェアのプログラミング言語である。「ベクトル処理」と呼ばれる実行機構がその特徴であり、柔軟な処理を簡便な記法で実現する。このベクトル処理を用いることにより配列やリストなどの複雑な構造や入れ子構造も含めて変数内に収めることが可能である。また、コマンドプロンプトを実行するコマンドも存在し、R 言語から **NONMEM** を複数回実行することも可能である。

4. ベイズ推定

ベイズ推定とは事前の情報と新しく得られたデータから、将来を予測する手法である。ベイズ推定を用いることで母集団解析により得られた母集団パラメータと実際の患者の実測値を基にして患者個別のパラメータを推定することが可能である。この方法は実測値 1 ポイントからでも解析可能なため TDM などで用いられている。パラメータ θ に関して母集団から独立に得られた j 番目の患者のランダムな標本 y_i におけるパラメータ θ_j を推定するには、Eq. (A-1) を最小にするようなパラメータ θ_j を決定することとなる。

$$BSS = \sum_i \frac{(y_i - \bar{y}_i)^2}{\sigma^2} + \sum_j \frac{(\theta_j - \bar{\theta}_j)^2}{\omega_j^2} \quad (\text{A-1})$$

ここで、 \bar{y}_i は推定されたパラメータ θ_j を用いて予測された予測値、 $\bar{\theta}_j$ は母集団パラメータ、 σ^2 は個体内誤差における分散、 ω_j^2 は $\bar{\theta}_j$ における分散を示す。本式における第一項は実測値と予測値の差の二乗和を分散により重み付けしている。第二項では母集団パラメータと推定されたパラメータの差の二乗和を分散により重み付けしており、この部分がベイズ推定における特徴的な項である。これらの和を最小にするような患者固有のパラメータを探索し、推定を行う (91)。

5. ブートストラップ法

ブートストラップ法は、再標本化法の一つであり、母集団の性質を推定する際に用いられる。代表的な手法としては、得られた n 個のデータから n 個の標本を復元抽出することで新たなデータセットを作成し、再びその集団の性質を明らかにする。これを何度も繰り返すことで、得られた推定量は本来の標本分布の近似になると考えられる。本研究では、モデル解析のために得られたデータから同一のデータ数の復元抽出及び母集団解析を 1000 回繰り返しその母集団パラメータの 95% 信頼区間を求めた。

6. LOO 法

LOO 法とは、解析において標本データを分割し、その一部のみを用いて解析を行い、残りのデータを用いて解析結果の妥当性の検証を行う手法の一つである。解析に用いる X 例のフルデータセットから 1 つ分の事例を抜き取り、 $(X-1)$ 例のサブデータセットを用いて解析を行

い、そこで得られた母集団パラメータを用いて先ほど抜き出した事例をテスト事例とし、これを X 回繰り返す手法である。この方法は標本の例数が少なく、解析事例とテスト事例に分割することが難しい場合に用いられる。

本研究では、母集団パラメータの妥当性を確かめるため、全てのデータが含まれているフルデータセットから 1 コース分のデータを取り除いたサブデータセットが作成され、このサブデータセットからパラメータが推定された。さらに、Day 8 のみのデータを用いて Nadir と T_{nadir} の予測性を評価するため、取り除いたデータにおける Day 8 データと推定された母集団パラメータからベイズ法を用いてその推移の予測を行った。概念図を Figure A-1 に示す。

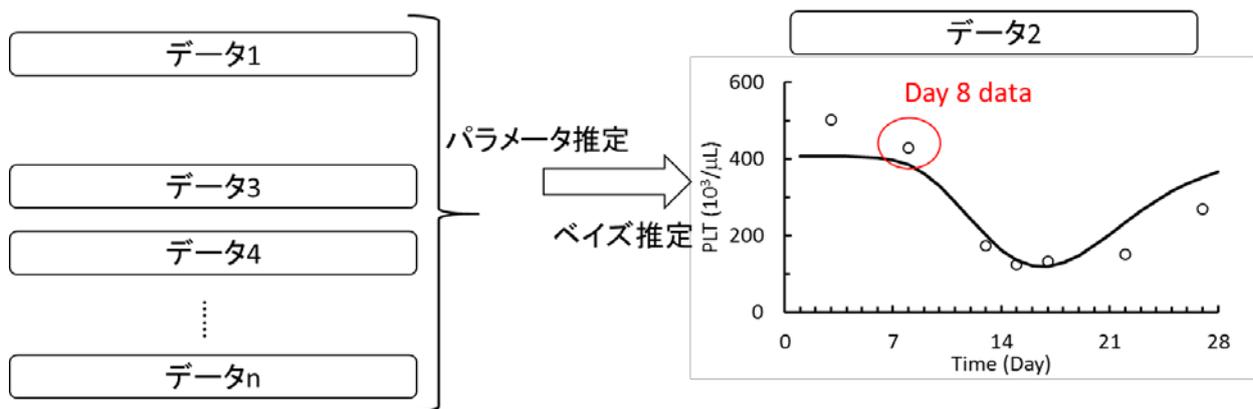


Figure A-1. Schematic representation of the LOO.

謝辞

本研究の遂行にあたり、御懇篤なる御指導と御助言を賜りました京都薬科大学臨床薬学教育研究センター 矢野 義孝教授に深甚なる謝意を表します。

本研究の遂行にあたり、臨床研修の機会をご提供頂くとともに、臨床研究の御指導を賜りました滋賀医科大学医学部附属病院 薬剤部 寺田 智祐教授、森田真也准教授、平 大樹特任助教をはじめとする薬剤部の皆様に心より感謝申し上げます。

また、ご尽力いただきました京都薬科大学臨床薬学教育研究センターの先生方に心より感謝申し上げます。

研究生活を送っていくにあたり、互いに叱咤激励しながら切磋琢磨し合いました京都薬科大学 衛生科学分野 大石晃弘先生をはじめとする大学院生の皆様に感謝の意を表するとともに共に益々のご活躍を祈念致します。

最後に、研究生活に理解を示し、様々な面で支えてくださったすべての皆さまに深く感謝致します。

引用文献

1. Jiang W., Kim S., Zhang X., Lionberger R.A., Davit B.M., Conner D.P., Yu L.X.: The role of predictive biopharmaceutical modeling and simulation in drug development and regulatory evaluation. *Int. J. Pharm.*, **418**: 151-160 (2011).
2. Mould D.R., Upton R.N.: Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT. Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, **1**: e6 (2012).
3. Veyrat-Follet C., Bruno R., Olivares R., Rhodes G.R., Chaikin P.: Clinical trial simulation of docetaxel in patients with cancer as a tool for dosage optimization. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **68**: 677-687 (2000).
4. Pillai G., Gieschke R., Goggin T., Jacqmin P., Schimmer R.C., Steimer J.L.: A semimechanistic and mechanistic population PK-PD model for biomarker response to ibandronate, a new bisphosphonate for the treatment of osteoporosis. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **58**: 618-631 (2004).
5. Jauslin P.M., Karlsson M.O., Frey N.: Identification of the mechanism of action of a glucokinase activator from oral glucose tolerance test data in type 2 diabetic patients based on an integrated glucose-insulin model. *J. Clin. Pharmacol.*, **52**: 1861-1871 (2012).
6. Bhattaram V.A., Bonapace C., Chilukuri D.M., Duan J.Z., Garnett C., Gobburu J.V., Jang S.H., Kenna L., Lesko L.J., Madabushi R., Men Y., Powell J.R., Qiu W., Ramchandani R.P., Tornøe C.W., Wang Y., Zheng J.J.: Impact of pharmacometric reviews on new drug approval and labeling decisions--a survey of 31 new drug applications submitted between 2005 and 2006. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **81**: 213-221 (2007).
7. Okada N., Fushitani S., Azuma M., Nakamura S., Nakamura T., Teraoka K., Watanabe H., Abe M., Kawazoe K., Ishizawa K.: Clinical evaluation of pharmacist interventions in patients treated with anti-methicillin-resistant staphylococcus aureus agents in a hematological ward. *Biol. Pharm. Bull.*, **39**: 295-300 (2016).
8. Boyd K.A., Jones R.J., Paul J., Birrell F., Briggs A.H., Leung H.Y.: Decision analytic cost-effectiveness model to compare prostate cryotherapy to androgen deprivation therapy for treatment of radiation recurrent prostate cancer. *BMJ. open*, **5**: e007925 (2015).
9. Verhoef T.I., Morris S., Mathur A., Singer M.: Potential economic consequences of a cardioprotective agent for patients with myocardial infarction: modelling study. *BMJ. open*, **5**: e008164 (2015).
10. Keizer R.J., Karlsson M.O., Hooker A.: Modeling and simulation workbench for NONMEM: Tutorial on Pirana, PsN, and Xpose. *CPT. Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, **2**: e50 (2013).
11. Claret L., Girard P., Hoff P.M., Van Cutsem E., Zuideveld K.P., Jorga K., Fagerberg J., Bruno R.: Model-based prediction of phase III overall survival in colorectal cancer on the basis of phase II tumor dynamics. *J. Clin. Oncol.*, **27**: 4103-4108 (2009).
12. Houk B.E., Bello C.L., Poland B., Rosen L.S., Demetri G.D., Motzer R.J.: Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a

- pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **66**: 357-371 (2010).
13. Okusaka T., Nakachi K., Fukutomi A., Mizuno N., Ohkawa S., Funakoshi A., Nagino M., Kondo S., Nagaoka S., Funai J., Koshiji M., Nambu Y., Furuse J., Miyazaki M., Nimura Y.: Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br. J. Cancer.*, **103**: 469-474 (2010).
 14. Valle J., Wasan H., Palmer D.H., Cunningham D., Anthoney A., Maraveyas A., Madhusudan S., Iveson T., Hughes S., Pereira S.P., Roughton M., Bridgewater J.: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med.*, **362**: 1273-1281 (2010).
 15. Lyman G.H., Dale D.C., Wolff D.A., Culakova E., Poniewierski M.S., Kuderer N.M., Crawford J.: Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J. Clin. Oncol.*, **28**: 2914-2924 (2010).
 16. Sostelly A., Henin E., Chauvenet L., Hardy-Bessard A.C., Jestin-Le Tallec V., Kirsher S., Leyronnas C., Ligeza-Poisson C., Ramdane S., Salavt J., Van-Hult S., Vannetzel J.M., Freyer G., Tod M., Falandry C.: Can we predict chemo-induced hematotoxicity in elderly patients treated with pegylated liposomal doxorubicin? Results of a population-based model derived from the DOGMES phase II trial of the GINECO. *J. Geriatr. Oncol.*, **4**: 48-57 (2013).
 17. Friberg L.E., Henningsson A., Maas H., Nguyen L., Karlsson M.O.: Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. *J. Clin. Oncol.*, **20**: 4713-4721 (2002).
 18. Hashimoto H., Ikegami N., Shibuya K., Izumida N., Noguchi H., Yasunaga H., Miyata H., Acuin J.M., Reich M.R.: Cost containment and quality of care in Japan: is there a trade-off? *The Lancet*, **378**: 1174-1182
 19. AC S.: Cancer Facts & Figures 2013. *Atlanta: American Cancer Society*,
 20. Mariotto A.B., Robin Yabroff K., Shao Y., Feuer E.J., Brown M.L.: Projections of the cost of cancer care in the united states: 2010–2020. *J. Natl. Cancer Inst.*, **103**: 117-128 (2011).
 21. Warren J.L., Yabroff K.R., Meekins A., Topor M., Lamont E.B., Brown M.L.: Evaluation of trends in the cost of initial cancer treatment. *J. Natl. Cancer Inst.*, **100**: 888-897 (2008).
 22. Touchette D.R., Doloresco F., Suda K.J., Perez A., Turner S., Jalundhwala Y., Tangonan M.C., Hoffman J.M.: Economic evaluations of clinical pharmacy services: 2006-2010. *Pharmacotherapy*, **34**: 771-793 (2014).
 23. David J S., Keith R. Abrams, Jonathan P. Myles: Bayesian approaches to clinical trials and health-care Evaluation. *Willey*, (2004).
 24. Hannouf M.B., Sehgal C., Cao J.Q., Mocanu J.D., Winquist E., Zaric G.S.: Cost-effectiveness of adding cetuximab to platinum-based chemotherapy for first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck cancer. *PLoS One*, **7**: e38557 (2012).
 25. Giuliani G., Grossi F., de Marinis F., Walzer S.: Cost-effectiveness analysis of bevacizumab

- versus pemetrexed for advanced non-squamous NSCLC in Italy. *Lung Cancer*, **69 Suppl 1**: S11-17 (2010).
26. Lopes G., Gluck S., Avancha K., Montero A.J.: A cost effectiveness study of eribulin versus standard single-agent cytotoxic chemotherapy for women with previously treated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, **137**: 187-193 (2013).
 27. Niraula S., Amir E., Vera-Badillo F., Seruga B., Ocana A., Tannock I.F.: Risk of incremental toxicities and associated costs of new anticancer drugs: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.*, **32**: 3634-3642 (2014).
 28. Mueller C., Schur C., O'Connell J.: Prescription drug spending: the impact of age and chronic disease status. *Am. J. Public Health*, **87**: 1626-1629 (1997).
 29. Karnon J., Brennan A Fau - Pandor A., Pandor A Fau - Fowkes G., Fowkes G Fau - Lee A., Lee A Fau - Gray D., Gray D Fau - Coshall C., Coshall C Fau - Nicholls C., Nicholls C Fau - Akehurst R., Akehurst R.: Modelling the long term cost effectiveness of clopidogrel for the secondary prevention of occlusive vascular events in the UK. *Curr. Med. Res. Opin.*, **21**: 101-112 (2005).
 30. Ryder H.F., McDonough C.M., Tosteson A.N.A., Lurie J.D.: Decision analysis and cost-effectiveness analysis. *Semin. Spine. Surg.*, **21**: 216-222 (2009).
 31. Havrilesky L.J., Pokrzywinski R., Revicki D., Higgins R.V., Nycum L.R., Kohler M.F., Berchuck A., Myers E.R., Secord A.A.: Cost-effectiveness of combination versus sequential docetaxel and carboplatin for the treatment of platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *Cancer*, **118**: 386-391 (2012).
 32. Cromwell I., van der Hoek K., Malfair Taylor S.C., Melosky B., Peacock S.: Erlotinib or best supportive care for third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a real-world cost-effectiveness analysis. *Lung Cancer*, **76**: 472-477 (2012).
 33. Ohe Y., Ohashi Y., Kubota K., Tamura T., Nakagawa K., Negoro S., Nishiwaki Y., Saijo N., Ariyoshi Y., Fukuoka M.: Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-arm cooperative study in Japan. *Ann. Oncol.*, **18**: 317-323 (2007).
 34. Ihaka R G.R.: R: A language for data analysis and graphics. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, **5**: 5 (1996).
 35. Pazdur R.: Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*, **13 Suppl 2**: 19-21 (2008).
 36. de Wit R., Herrstedt J., Rapoport B., Carides A.D., Guoguang-Ma J., Elmer M., Schmidt C., Evans J.K., Horgan K.J.: The oral NK(1) antagonist, aprepitant, given with standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting over multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy: a combined analysis of two randomised, placebo-controlled phase III clinical trials. *Eur. J. Cancer*, **40**: 403-410 (2004).
 37. Nishimura J., Satoh T., Fukunaga M., Takemoto H., Nakata K., Ide Y., Fukuzaki T., Kudo T.,

- Miyake Y., Yasui M., Morita S., Sakai D., Uemura M., Hata T., Takemasa I., Mizushima T., Ohno Y., Yamamoto H., Sekimoto M., Nezu R., Doki Y., Mori M.: Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Eur. J. Cancer*, **51**: 1274-1282 (2015).
38. Glare P., Pereira G., Kristjanson L.J., Stockler M., Tattersall M.: Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. *Support. Care Cancer*, **12**: 432-440 (2004).
 39. Garcia-Carbonero R., Mayordomo J.I., Tornamira M.V., Lopez-Brea M., Rueda A., Guillem V., Arcediano A., Yubero A., Ribera F., Gomez C., Tres A., Perez-Gracia J.L., Lumbreras C., Hornedo J., Cortes-Funes H., Paz-Ares L.: Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, **93**: 31-38 (2001).
 40. Benson A.B., 3rd, Ajani J.A., Catalano R.B., Engelking C., Kornblau S.M., Martenson J.A., Jr., McCallum R., Mitchell E.P., O'Dorisio T.M., Vokes E.E., Wadler S.: Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J. Clin. Oncol.*, **22**: 2918-2926 (2004).
 41. Rich J.T., Neely J.G., Paniello R.C., Voelker C.C., Nussenbaum B., Wang E.W.: A practical guide to understanding kaplan-meier curves. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, **143**: 331-336 (2010).
 42. Altman D.G., De Stavola B.L., Love S.B., Stepniowska K.A.: Review of survival analyses published in cancer journals. *Br. J. Cancer.*, **72**: 511-518 (1995).
 43. Fleming T.R., Lin D.Y.: Survival analysis in clinical trials: past developments and future directions. *Biometrics*, **56**: 971-983 (2000).
 44. Holford N.: A time to event tutorial for pharmacometricians. *CPT. Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, **2**: e43 (2013).
 45. Nafees B., Stafford M Fau - Gavriel S., Gavriel S Fau - Bhalla S., Bhalla S Fau - Watkins J., Watkins J.: Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health. Qual. Life Outcomes*, **21**: (2008).
 46. Zhou J., Zhao R., Wen F., Zhang P., Tang R., Du Z., He X., Zhang J., Li Q.: Cost-effectiveness analysis of gemcitabine, S-1 and gemcitabine plus S-1 for treatment of advanced pancreatic cancer based on GEST study. *Med Oncol*, **32**: 121 (2015).
 47. Chen H.D., Zhou J., Wen F., Zhang P.F., Zhou K.X., Zheng H.R., Yang Y., Li Q.: Cost-effectiveness analysis of apatinib treatment for chemotherapy-refractory advanced gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, **143**: 361-368 (2017).
 48. Diaby V., Adunlin G., Montero A.J.: Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. *Pharmacoeconomics*, **32**: 101-108 (2014).
 49. Guyot P., Ades A.E., Ouwens M.J., Welton N.J.: Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published kaplan-meier survival curves. *BMC. Med. Res. Methodol.*,

- 12: 9 (2012).
50. Chan J.K., Herzog T.J., Hu L., Monk B.J., Kiet T., Blansit K., Kapp D.S., Yu X.: Bevacizumab in treatment of high-risk ovarian cancer—a cost-effectiveness analysis. *The Oncologist*, **19**: 523-527 (2014).
 51. Negoro S., Masuda N., Takada Y., Sugiura T., Kudoh S., Katakami N., Ariyoshi Y., Ohashi Y., Niitani H., Fukuoka M.: Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer*, **88**: 335-341 (2003).
 52. Stathopoulos G.P., Veslemes M., Georgatou N., Antoniou D., Giamboudakis P., Katis K., Tsavdaridis D., Rigatos S.K., Dimitroulis I., Bastani S., Loukides S., Vergos K., Marossis K., Grigoratou T., Kalatzi E., Charalambatou M., Paspalli A., Michalopoulou P., Stoka M., Gerogianni A.: Front-line paclitaxel-vinorelbine versus paclitaxel-carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *Ann. Oncol.*, **15**: 1048-1055 (2004).
 53. Georgoulas V., Ardavanis A., Tsiadaki X., Agelidou A., Mixalopoulou P., Anagnostopoulou O., Ziotopoulos P., Toubis M., Syrigos K., Samaras N., Polyzos A., Christou A., Kakolyris S., Kouroussis C., Androulakis N., Samonis G., Chatzidaki D.: Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, **23**: 2937-2945 (2005).
 54. Yang C.H., Simms L., Park K., Lee J.S., Scagliotti G., Orlando M.: Efficacy and safety of cisplatin/pemetrexed versus cisplatin/gemcitabine as first-line treatment in East Asian patients with advanced non-small cell lung cancer: results of an exploratory subgroup analysis of a phase III trial. *J. Thorac. Oncol.*, **5**: 688-695 (2010).
 55. Manegold C., van Zandwijk N., Szczesna A., Zatloukal P., Au J.S., Blasinska-Morawiec M., Serwatowski P., Krzakowski M., Jassem J., Tan E.H., Benner R.J., Ingrosso A., Meech S.J., Readett D., Thatcher N.: A phase III randomized study of gemcitabine and cisplatin with or without PF-3512676 (TLR9 agonist) as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.*, **23**: 72-77 (2012).
 56. Han J.Y., Nam B.H., Kim H.Y., Yoon S.J., Kim H.T., Lee J.S.: A randomized phase II study of irinotecan plus cisplatin versus irinotecan plus capecitabine with or without isosorbide-5-mononitrate in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.*, **23**: 2925-2930 (2012).
 57. Neymark N., Lianes P., Smit E.F., van Meerbeeck J.P.: Economic evaluation of three two-drug chemotherapy regimens in advanced non-small-cell lung cancer. *Pharmacoeconomics*, **23**: 1155-1166 (2005).
 58. Klein R., Muehlenbein C., Liepa A.M., Babineaux S., Wielage R., Schwartzberg L.: Cost-effectiveness of pemetrexed plus cisplatin as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.*, **4**: 1404-1414 (2009).
 59. Lees M., Aristides M., Maniadakis N., McKendrick J., Botwood N., Stephenson D.: Economic

- evaluation of gemcitabine alone and in combination with cisplatin in the treatment of nonsmall cell lung cancer. *Pharmacoeconomics*, **20**: 325-337 (2002).
60. Grosse S.D.: Assessing cost-effectiveness in healthcare: history of the \$50,000 per QALY threshold. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.*, **8**: 165-178 (2008).
 61. Drummond M.F., Mason A.R.: European perspective on the costs and cost-effectiveness of cancer therapies. *J. Clin. Oncol.*, **25**: 191-195 (2007).
 62. Sullivan R., Peppercorn J., Sikora K., Zalcborg J., Meropol N.J., Amir E., Khayat D., Boyle P., Autier P., Tannock I.F., Fojo T., Siderov J., Williamson S., Camporesi S., McVie J.G., Purushotham A.D., Naredi P., Eggermont A., Brennan M.F., Steinberg M.L., De Ridder M., McCloskey S.A., Verellen D., Roberts T., Storme G., Hicks R.J., Ell P.J., Hirsch B.R., Carbone D.P., Schulman K.A., Catchpole P., Taylor D., Geissler J., Brinker N.G., Meltzer D., Kerr D., Aapro M.: Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol*, **12**: 933-980 (2011).
 63. Mori K., Kamiyama Y., Kasai H., Kodama T.: A phase II study of first-line chemotherapy with weekly carboplatin plus gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. *Chemotherapy*, **58**: 78-83 (2012).
 64. Kobayashi S., Nagano H., Sakai D., Eguchi H., Hatano E., Kanai M., Seo S., Taura K., Fujiwara Y., Ajiki T., Takemura S., Kubo S., Yanagimoto H., Toyokawa H., Tsuji A., Terajima H., Morita S., Ioka T.: Phase I study of adjuvant gemcitabine or S-1 in patients with biliary tract cancers undergoing major hepatectomy: KHBO1003 study. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **74**: 699-709 (2014).
 65. von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T., Dogliotti L., Oliver T., Moore M.J., Bodrogi I., Albers P., Knuth A., Lippert C.M., Kerbrat P., Sanchez Rovira P., Wersall P., Cleall S.P., Roychowdhury D.F., Tomlin I., Visseren-Grul C.M., Conte P.F.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J. Clin. Oncol.*, **18**: 3068-3077 (2000).
 66. Oettle H., Riess H., Stieler J.M., Heil G., Schwaner I., Seraphin J., Gerner M., Molle M., Greten T.F., Lakner V., Bischoff S., Sinn M., Dorken B., Pelzer U.: Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J. Clin. Oncol.*, **32**: 2423-2429 (2014).
 67. Locker G.J., Wenzel C., Schmidinger M., Gnant M.F., Marosi C., Jakesz R., Zielinski C.C., Steger G.G.: Unexpected severe myelotoxicity of gemcitabine in pretreated breast cancer patients. *Anticancer Drugs*, **12**: 209-212 (2001).
 68. Golabchifar A.A., Rezaee S., Ghavamzadeh A., Alimoghaddam K., Dinan N.M., Rouini M.R.: Population pharmacokinetics of imatinib in iranian patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **74**: 85-93 (2014).
 69. Gonzalez-Sales M., Valenzuela B., Perez-Ruixo C., Fernandez Teruel C., Miguel-Lillo B.,

- Soto-Matos A., Perez-Ruixo J.J.: Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of neutropenia in cancer patients receiving PM00104 (Zalypsis((R))). *Clin. Pharmacokinet.*, **51**: 751-764 (2012).
70. Yano Y., Kodawara T., Hongo H., Yano I., Kishi Y., Takahashi J., Inui K.: Population analysis of myelosuppression profiles using routine clinical data after the ICE (ifosfamide/carboplatin/etoposide) regimen for malignant gliomas. *J. Pharm. Sci.*, **98**: 4402-4412 (2009).
 71. Boeckmann AJ SL B.S.: NONMEM users guide. *NONMEM Project Group University of California, San Francisco*: (1992).
 72. Post T.M., Freijer J.I., Ploeger B.A., Danhof M.: Extensions to the visual predictive check to facilitate model performance evaluation. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.*, **35**: 185-202 (2008).
 73. Wang D.D., Zhang S.: Standardized visual predictive check versus visual predictive check for model evaluation. *J. Clin. Pharmacol.*, **52**: 39-54 (2012).
 74. Yano Y., Beal S.L., Sheiner L.B.: Evaluating pharmacokinetic/pharmacodynamic models using the posterior predictive check. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.*, **28**: 171-192 (2001).
 75. Yamaguchi H., Hirakawa T., Inokuchi K.: Importance of relative dose intensity in chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Exp. Hematop.*, **51**: 1-5 (2011).
 76. Akaza H., Naito S., Usami M., Miki T., Miyanaga N., Taniai H.: Efficacy and safety of gemcitabine monotherapy in patients with transitional cell carcinoma after cisplatin-containing therapy: a Japanese experience. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **37**: 201-206 (2007).
 77. Fukuoka M., Negoro S., Kudo S., Furuse K., Nishikawa H., Takada Y., Kamei T., Niitani H., Taguchi T.: [Late phase II study of LY188011 (gemcitabine hydrochloride) in patient with non-small-cell lung cancer. Gemcitabine Late Phase II Cooperative Study Group A]. *Gan To Kagaku Ryoho*, **23**: 1825-1832 (1996).
 78. Yokoyama A., Nakai Y., Yoneda S., Kurita Y., Niitani H., Taguchi T.: [A late phase II study of LY188011 (Gemcitabine hydrochloride) in patients with non-small-cell lung cancer. Gemcitabine Cooperative Study Group B for Late Phase II]. *Gan To Kagaku Ryoho*, **23**: 1681-1688 (1996).
 79. Hansson E.K., Friberg L.E.: The shape of the myelosuppression time profile is related to the probability of developing neutropenic fever in patients with docetaxel-induced grade IV neutropenia. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **69**: 881-890 (2012).
 80. Soto E., Keizer R.J., Trocóniz I.F., Huitema A.D.R., Beijnen J.H., Schellens J.H.M., Wanders J., Cendrós J.M., Obach R., Peraire C., Friberg L.E., Karlsson M.O.: Predictive ability of a semi-mechanistic model for neutropenia in the development of novel anti-cancer agents: two case studies. *Invest. New. Drugs.*, **29**: 984-995 (2011).
 81. Wallin J.E., Friberg L.E., Karlsson M.O.: A tool for neutrophil guided dose adaptation in chemotherapy. *Comput. Methods Programs Biomed.*, **93**: 283-291 (2009).
 82. de Lange S.M., van der Born K., Kroep J.R., Jensen H.A., Pfeiffer P., Cleverly A., van Groeningen C.J., Peters G.J.: No evidence of gemcitabine accumulation during weekly

- administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **61**: 843-849 (2005).
83. Makihara R.A., Makino Y., Yamamoto N., Yokote N., Nokihara H., Sekine I., Ohe Y., Tamura T., Yamamoto H.: Gender difference in hematological toxicity among lung cancer patients receiving amrubicin monotherapy. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **42**: 1187-1191 (2012).
 84. Onoue M., Terada T., Okuda M., Fujimoto K., Doi R., Imamura M., Inui K.: Surgical resection deteriorates gemcitabine-induced leukopenia in pancreatic cancer. *Int. J. Clin. Oncol.*, **9**: 174-178 (2004).
 85. Karlsson M.O., Sheiner L.B.: The importance of modeling interoccasion variability in population pharmacokinetic analyses. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **21**: 735-750 (1993).
 86. Yamashita F., Sasa Y., Yoshida S., Hisaka A., Asai Y., Kitano H., Hashida M., Suzuki H.: Modeling of rifampicin-induced CYP3A4 activation dynamics for the prediction of clinical drug-drug interactions from in vitro data. *PLoS One*, **8**: e70330 (2013).
 87. Ishibashi T., Fukumura K., Yano Y., Oguma T.: Optimal sampling and limited sampling strategies for estimation of unbound platinum AUC after nedaplatin infusion. *Anticancer Res.*, **25**: 1283-1289 (2005).
 88. Panetta J.C., Wilkinson M., Pui C.H., Relling M.V.: Limited and optimal sampling strategies for etoposide and etoposide catechol in children with leukemia. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.*, **29**: 171-188 (2002).
 89. Sheiner L.B., Rosenberg B., Marathe V.V.: Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **5**: 445-479 (1977).
 90. Hooker A.C., Staats C.E., Karlsson M.O.: Conditional weighted residuals (CWRES): a model diagnostic for the FOCE method. *Pharm. Res.*, **24**: 2187-2197 (2007).
 91. 緒方 宏.: 薬物体内動態の母集団パラメータの算出とその臨床応用 : NONMEM による解析とベイジアン法による推定. *ファルマシア*, **26**: 1237-1242 (1990).

論文目録

1. 学位論文の基礎となる報文の著者名、題目、印刷・公表の方法、その時期および該当する章・節
 - 1) Yugo Chisaki, Nobuhiko Nakamura, and Yoshitaka Yano: Time-series modeling and simulation for comparative cost-effective analysis in cancer chemotherapy: an application to platinum-based regimens for advanced non-small cell lung cancer. *Biol. Pharm. Bull.*, **40**: 73-81 (2017). [第一章]
 - 2) Yugo Chisaki, Tomohiro Terada, and Yoshitaka Yano: Population pharmacodynamic model for bayesian prediction of myelosuppression profiles based on routine clinical data after gemcitabine and carboplatin treatment. *Pharmacology*, **98**: 284-293 (2016). [第二章]
2. 参考論文の著者名、題目、印刷・公表の方法およびその時期
 - 1) Yugo Chisaki, Satoshi Noda, Daiki Hira, Shin-ya Morita, Yoshitaka Yano, and Tomohiro Terada: Reduction in gastrointestinal toxicity by gastric secretion inhibitors during S-1 monotherapy for patients with gastric cancer. *Biol. Pharm. Bull.*, **37**: 1158-1161 (2014).