

氏名 (生年月日) 地 崎 悠 吾 (1986年4月14日)

学位の種類 博士 (薬学)

学位記番号 博 第162号

学位授与の日付 2017年3月18日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

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

論文審査委員 (主査) 教授 矢野 義孝

(副査) 教授 栄田 敏之

(副査) 教授 安井 裕之

論文内容の要旨

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+ピノレルビン (**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などに有用と考える。

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 of 新たな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する。

審査の結果の要旨

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る。薬物治療においては医薬品の有効性評価のみならず副作用対策のための評価や予測、さらには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にも関心が持たれ、その評価・解析手法に関する研究が行われている。このような医薬品評価研究は、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。特に医薬品の効果・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「時系列データ」の数理モデルによる解析とシミュレーションによる将来予測は **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が薬物治療の場での適用は少ない。

このような背景を踏まえ、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治療効果および副作用対策を考慮した費用対効果分析、および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予測、を取り上げ、それぞれの解析手法の構築を目的とした検討を行い、その結果を二章にわたり記述した。

第一章では、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。化学療法に必要な費用、副作用に対する薬学的治療費、生存期間や治療継続可能期間で示される治療効果指標、主な副作用の発症頻度と重症度、および **QOL** 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モデルを構築した。さらにそこから得られる質調整生存年および増分費用効果比をもとに費用対効果の観点からみた新しい評価指標を提案し、非小細胞肺癌に対する4種の化学療法について適用することでその有用性を示した。

第二章では、骨髄抑制による血球数の継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、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について検討した。化学療法中の患者から得られた赤血球など種々の血液細胞数の経時的推移データを用い、統計分布のひとつであるアーラン分布関数を利用して母集団薬力学モデルを構築した。さらに、外来患者を想定して各患者の投与開始8日目からの1ポイントの測定値からベイジアン推定を行い、血球数の最低値、および最低値となる時期を予測した。時期については予測性が十分でない場合もみられたが、本手法により血液細胞数の経時的推移を説明できることが示された。

以上二章にわたり、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、骨髄抑制時の血球変動経時的推移の評価を例として、構築した評価手法の有用性を示した。この結果は、薬物治療の場で得られるデータへの新しい **M&S** 適用事例を示すものであり、薬物治療における医薬品評価・ファーマコメトリクスの新しい展開に寄与するものである。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といった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支援に貢献できる。

以上のとおり、学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。