

モデリング & シミュレーション： コミュニケーションツールとしての統計モデル

ファイザーR&D合同会社
小宮山 靖

薬の治療効果は人によって違う

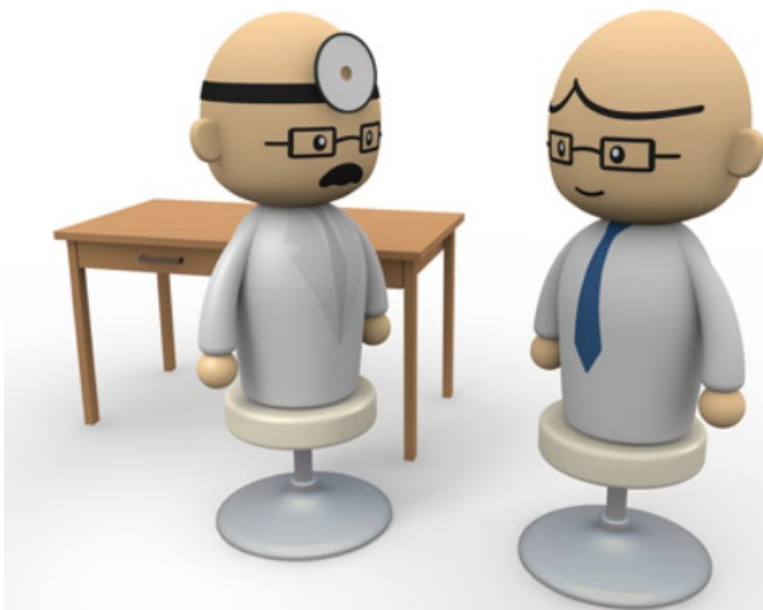
- 同じ薬でも、人によって反応は異なる

- 同じ人でも状況によって、違った反応をすることがある

なぜか？

- 患者側の要因 Patient factor
- 環境要因 Environmental factor

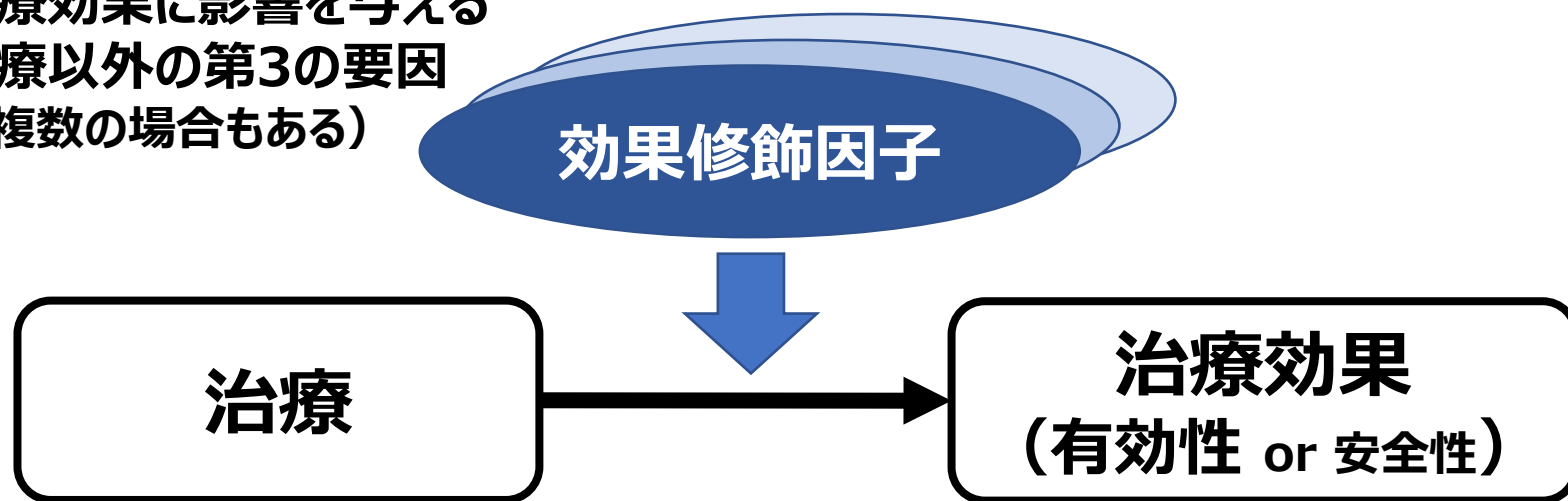
が人によって異なるから



効果修飾因子 Effect Modifier(s) とは？

- 曝露による影響が状況によって異なる**生物学的現象**を、効果修飾（Effect Modification）という。
- 効果修飾を引き起こす要因を効果修飾因子（Effect Modifier(s)）という。

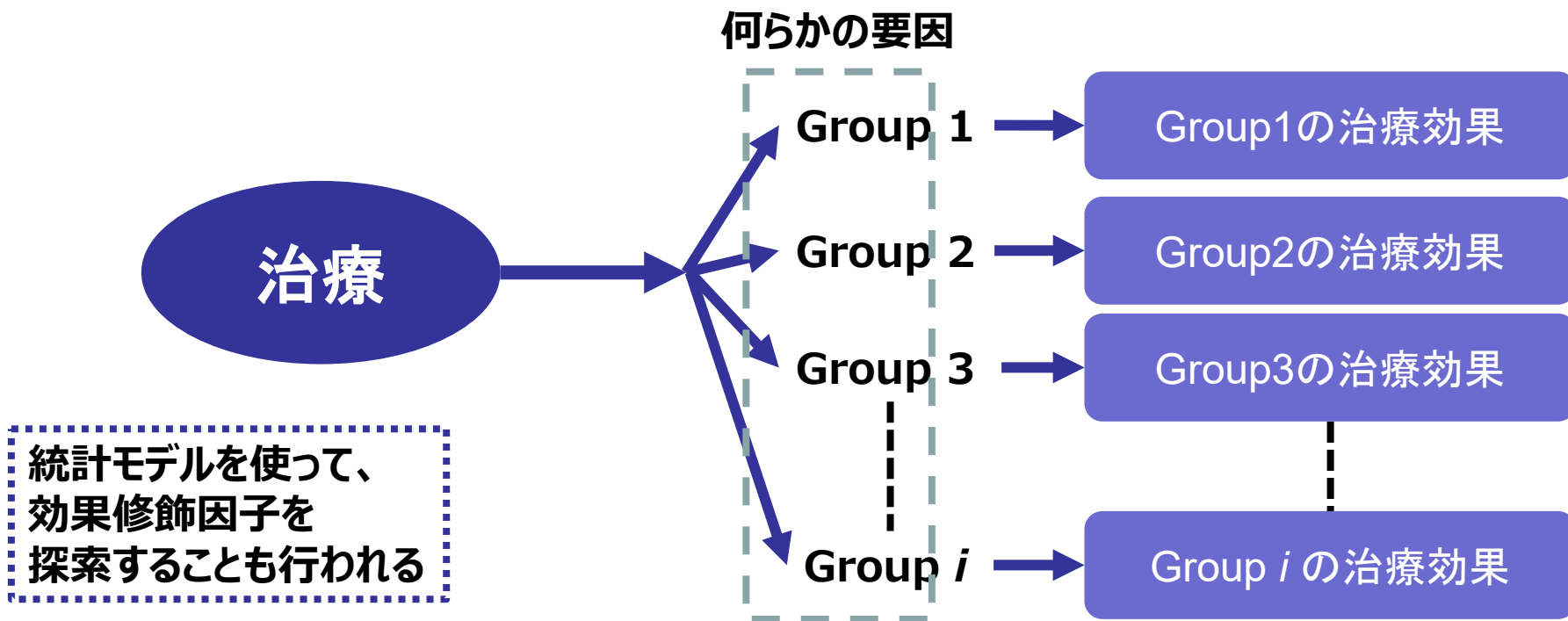
治療効果に影響を与える
治療以外の第3の要因
(複数の場合もある)



効果修飾 Effect Modification

効果修飾因子の探索

- 効果修飾の存在を知るための、単純で典型的な方法は何らかの要因によるサブグループ解析
- 治療効果がサブグループ間で異なる場合には、その要因が効果修飾因子であることを示唆する





ICHの動き

- **Model-Informed Drug Development (MIDD ; モデルを活用した医薬品開発)**
を大きなテーマとして話し合うDiscussion Groupが組織されて約2年間の議論が行われた
 - MIDDの一般原則を示す新規ガイドラインの作成が決まり、2022年6月にExpert Working Groupが組織されガイドライン案を作っていくことになっている
 - これに先立ってMIDDの活動の一環で、E11A (Pediatric Extrapolation ; 小児領域での外挿) が進められていて、そろそろパブコメが開始される
 - MIDDの活動の一環で、ICH E4 (Dose Response Study) の改定が予定されている
 - これらに留まらず、E17 (国際共同治験)、E9 (統計的原則) とも親和性が高い



Model Informed Drug Development


ICHのMIDDのTopic Proposalでは以下のような説明をしています

i) Integrating data from multiple sources in the form of mathematical and statistical models based on understanding of physiology, pharmacology, and disease processes **【複数のソースのデータを、生理学、薬理学、および疾患プロセスの理解に基づいて、数学的および統計的モデルの形で統合する。】**

i)得られたデータ、既存のデータをモデルの形で整理して理解に役立てる

ii) Applying these models to inform drug development and registration strategies, to optimize the design of future clinical studies and to address dose-individualization questions that may not be readily answered by clinical studies **【これらのモデルを利用して、医薬品の開発や申請の戦略が詳細な情報に基づいたものになり、将来の臨床試験デザインを最適化することもでき、臨床試験では答えが得られない用量個別化の課題を検討することもできる】**

ii)モデルを用いて将来の推測に役立てる



i)得られたデータ、既存のデータを モデルの形で整理して理解に役立てる

- 「これは今までもやってきた」とも言えます

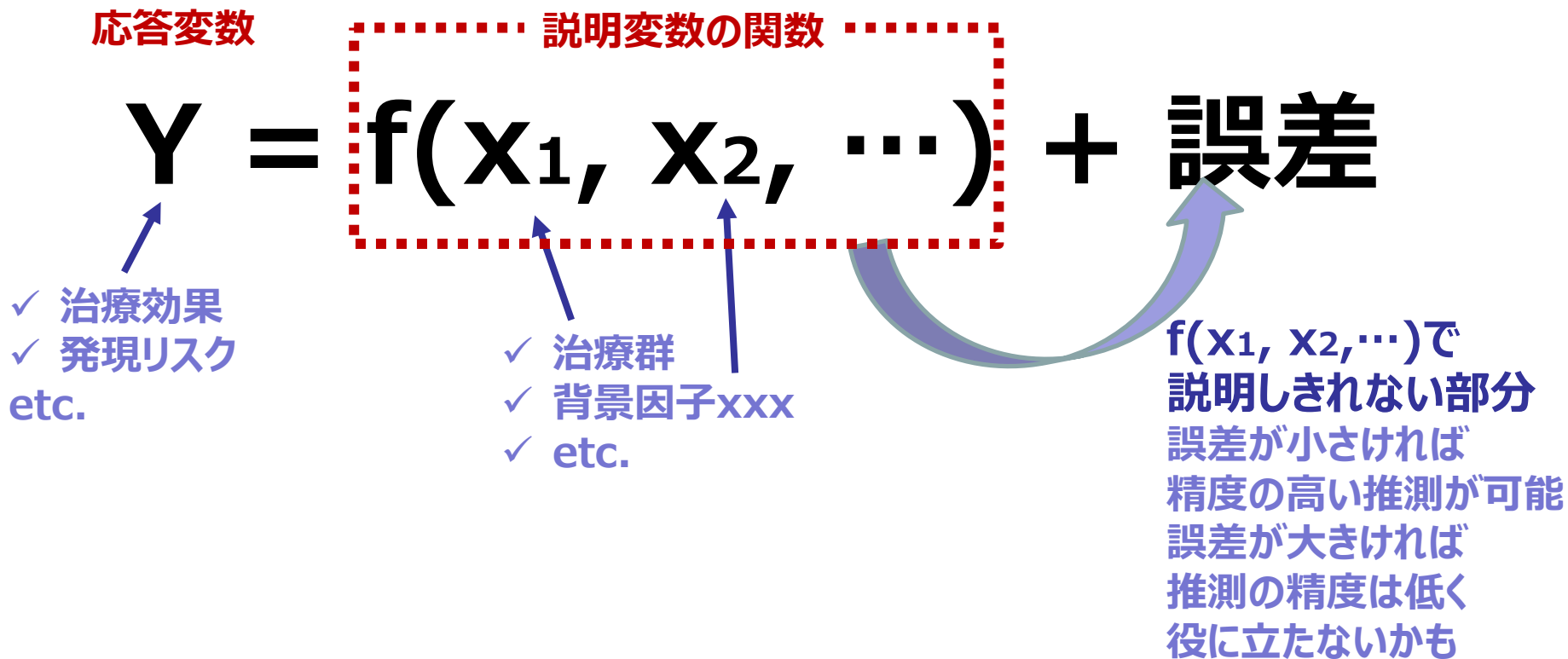
- すべての統計的検定、統計的推測は統計モデルを介して導かれますから、試験結果を検討して結論をひねり出すときに、皆さんは知ってか知らずかモデルの恩恵を享受しています

- でも十分にやってきたかというところ…
まだ改善の余地はありそうです

- 疾患の進行や予後、治療効果、重要な副作用のリスクを説明するための情報は粗っぽかったんじゃないでしょうか
- バイオマーカーや遺伝情報など、患者個人の背景に直結する情報が使えれば、もっと丁寧な議論ができるかもしれません

ii)モデルを用いて将来の推測に役立てる

- モデルは、治療効果や事象発現のリスクなどの**応答変数** (Y)を、これに影響を及ぼす治療群、患者要因、環境要因などの**説明変数** (x1, x2, ...) の関数と誤差で表現したものです。



誤差とは相対的な概念

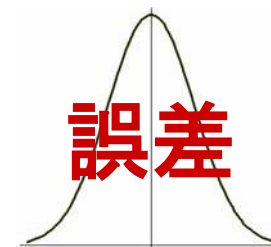
説明変数

応答変数

$$\text{臨床的なアウトカム } Y = \text{要因 } X1 + \text{要因 } X2 (+ \dots) +$$

薬のレジメ

共変量
(BLの重症度,
前治療の有無, etc.)



「これ以上は反応の要因として深く追求せず，全部まとめて『誤差』とみなし，特定の確率分布に従うと仮定する」という思考停止を意味する



ii)モデルを用いて将来の推測に役立てる



以下の黒字は
MIDDのTopic Proposal

- ✓ **医薬品の開発や申請の戦略が詳細な情報に基づいたものになる**
 - 地域間差、民族間差、大人vs小児の差、…任意の集団間の差の説明
 - 症例数が少ない集団、試験に参加していない集団における治療効果、リスクの推定
- ✓ **将来の臨床試験デザインを最適化**
 - 既知の知見をモデルで表現できれば事前に疑似体験（シミュレーション）でき、「こういうデザインで、何%成功するか」などが予測できる
- ✓ **臨床試験では答えが得られない用量個別化の課題**
 - 説明変数が個人差に直結するなら、一人一人の患者に対する応答（反応）の予測にも使える

個々人の反応の予測 ???

サイコロのモデル



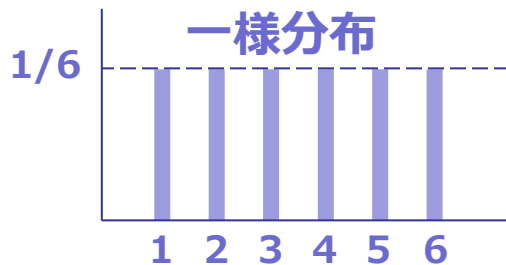
サイコロが「いかさまサイコロ」じゃなければ,
1,2,3,4,5,6のどの目が出る確率も同じ
同様に確からしい(equally likely)

さいころの出目 = 1,2,3,4,5,6の一様分布

$$Y = f(x_1, x_2, \dots) + \text{誤差}$$

説明する関数がない！

これも一つのモデルですが、
予測に役立たないし、
何が起きているのかの説明も与えてくれません
すべては**不確実性uncertainty**の中



情報を利用して不確実性を小さくする

空気抵抗

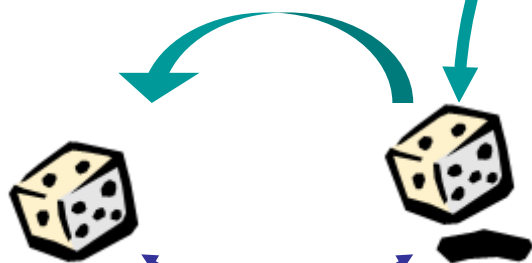
(空気の密度, 空気の流れとの相対速度,
サイコロの代表面積)

発射時の
サイコロの正確な向き



初速度(速さ, 方向)

発射位置
3次元的に正確な位置



着地面の反発係数, 摩擦係数

ここまで詳細にモデル化するなら、それは
「詳細反応過程モデル Mechanistic Model」
を目指しているということになる

→生物、医学の分野では、たぶん無理

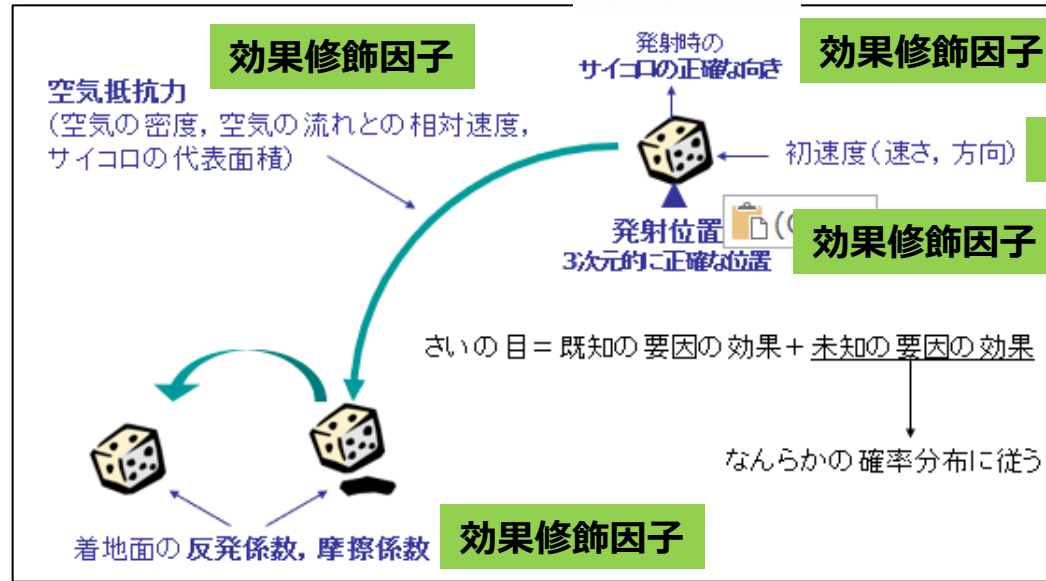


医薬品評価との対応関係



ある薬を
使用する患者

環境要因？



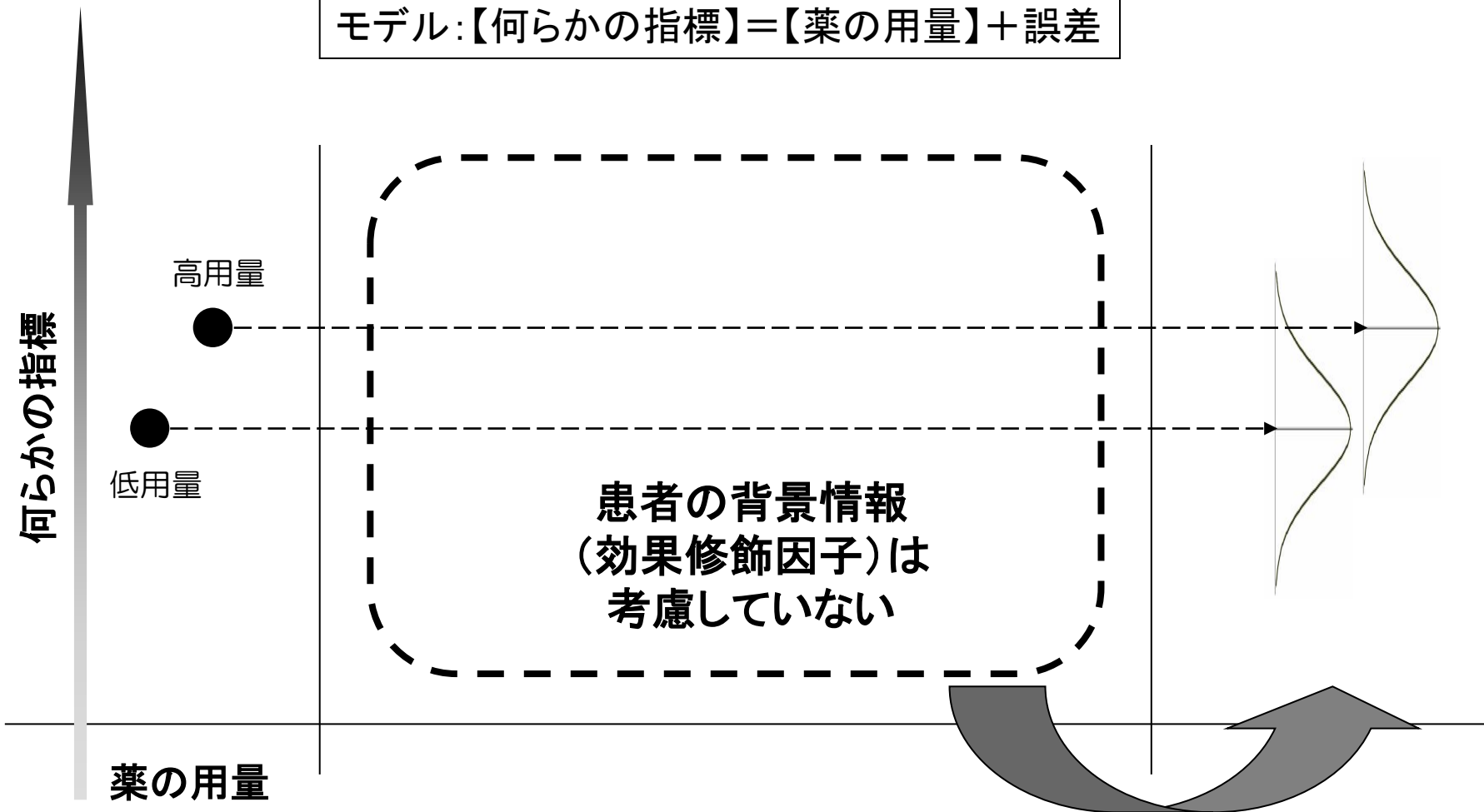
患者背景？

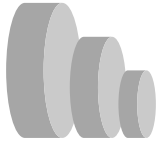
どのくらい治療効果が得られるか？

測定や観察？

医薬品評価での、もっとも単純な統計モデル

モデル:【何らかの指標】=【薬の用量】+誤差

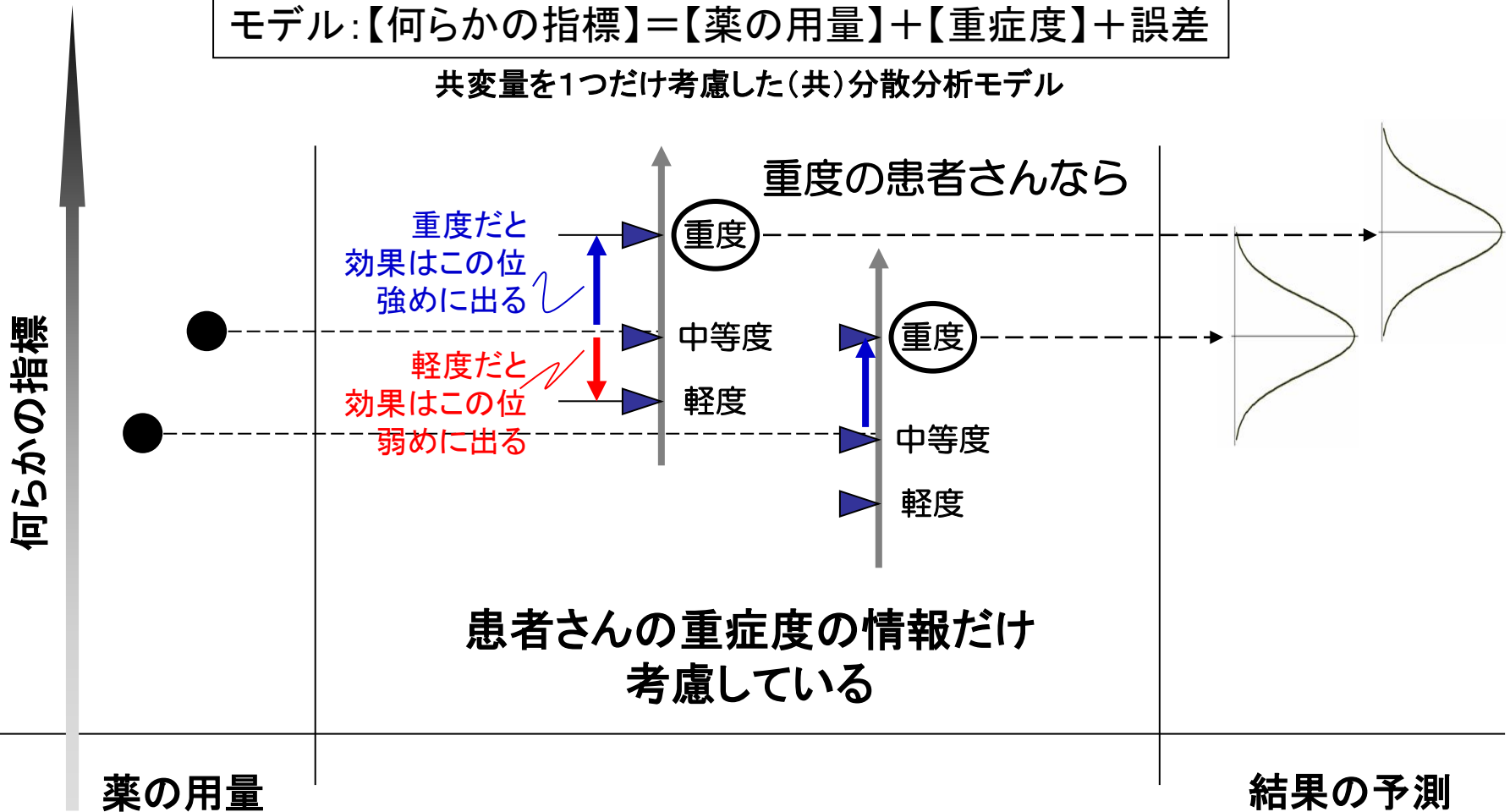




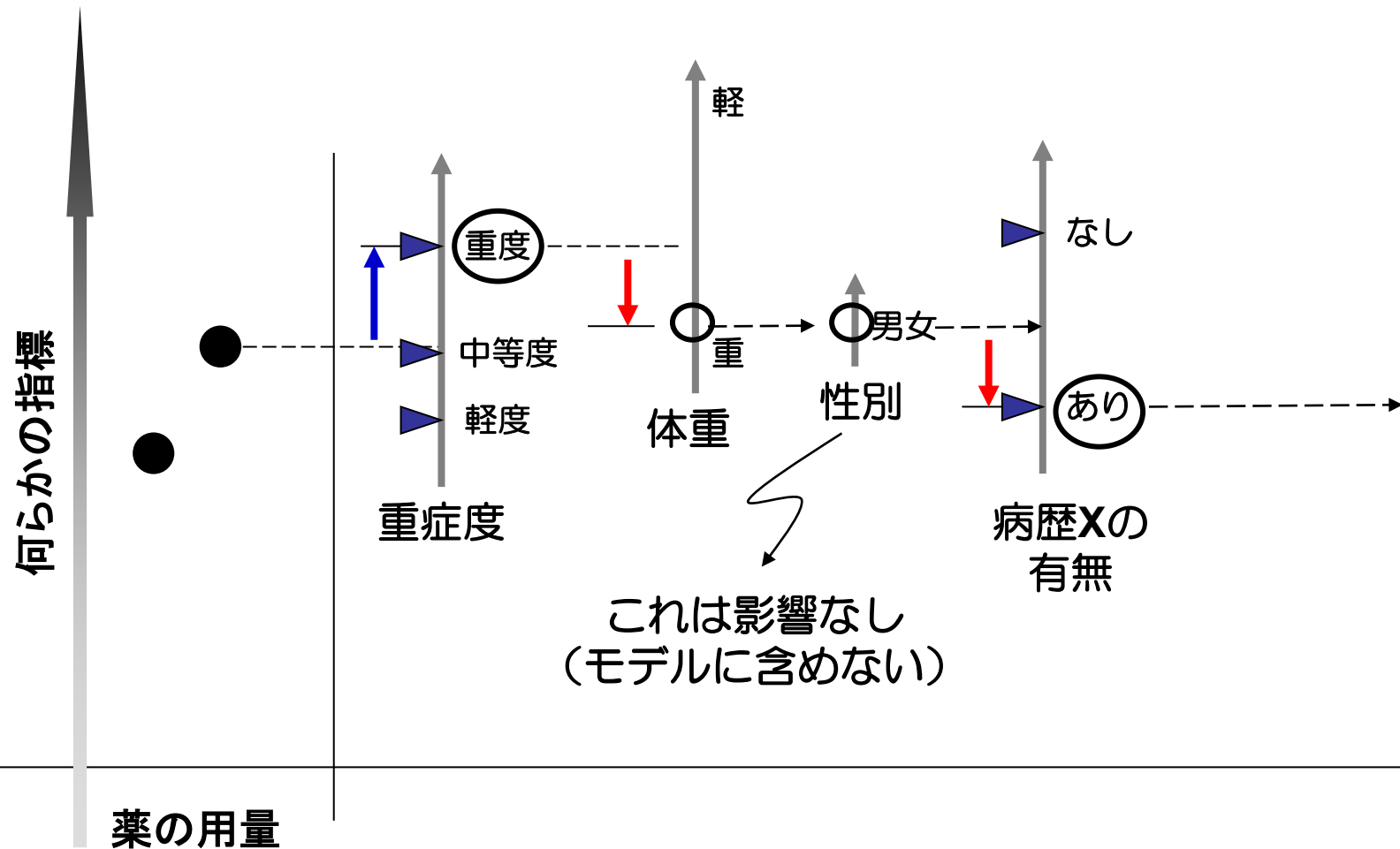
少しでもマシな統計モデル

モデル:【何らかの指標】=【薬の用量】+【重症度】+誤差

共変量を1つだけ考慮した(共)分散分析モデル

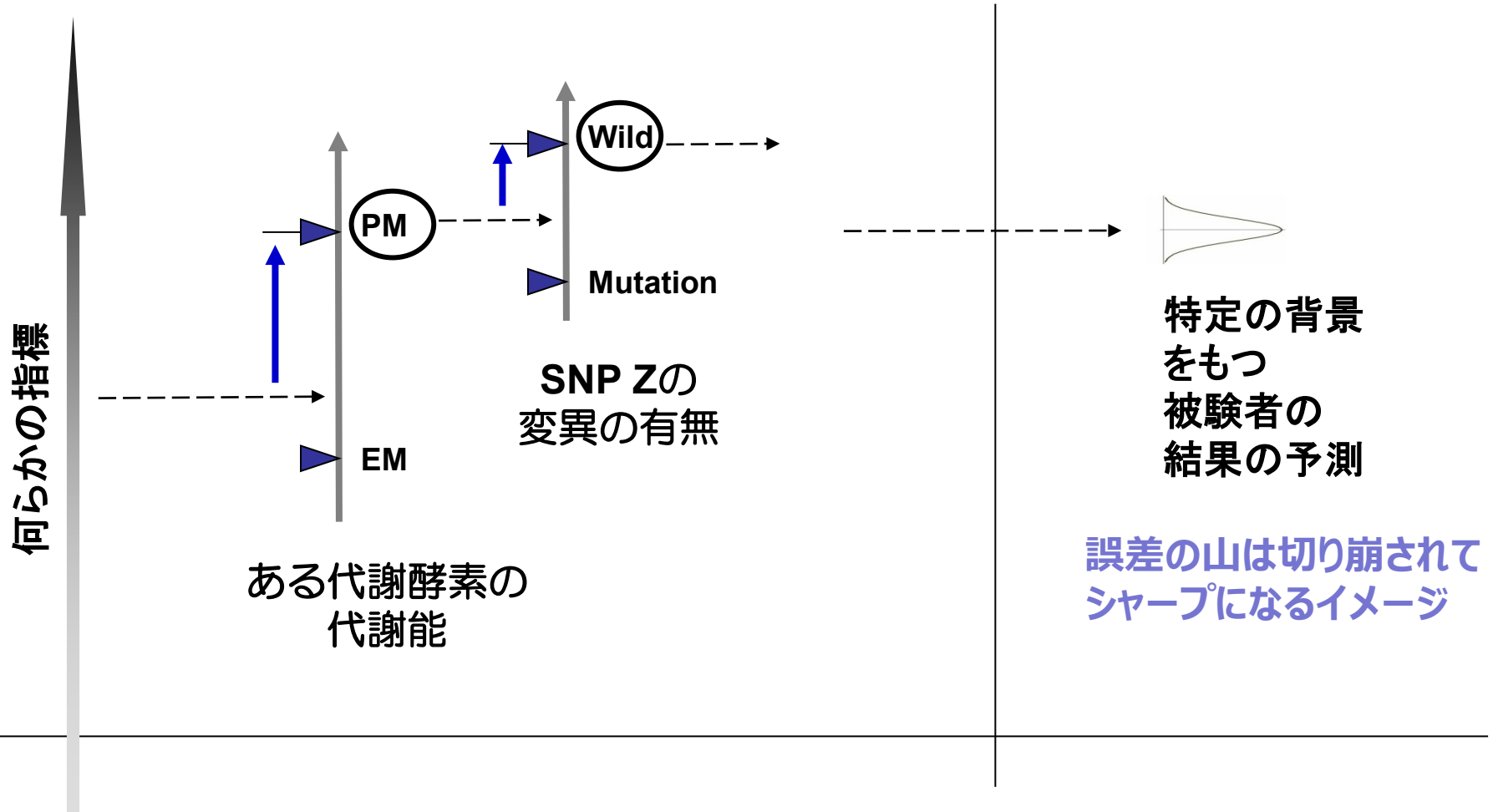


もっともっと考慮する情報を増やしていく





もっとだあ！





どこまで正確な予測を目指す？

- 生体内で起きている全ての反応を追跡するようにモデルに組み込んでいけば、Mechanistic Model（詳細反応過程モデル）を作ることができて、かなり精度の高い予測が行える
- 遠い未来ではそんなことが可能になるかもしれないが、**当面は現実的でない！**

今の我々の目標は、

- ✓結果に大きな影響を及ぼす、
- ✓測定が可能（できれば容易）で、
- ✓できれば少数の

効果修飾因子を特定して、

これらを用いた統計モデルを用いて

- ✓試験結果の解釈に役立てること
- ✓任意の患者集団や特定の背景を持つ患者における治療効果の予測に役立てること

何で説明するか？ $Y = f(x_1, x_2, \dots) + \text{誤差}$

$$Y = f(\text{治療}) + \text{誤差}$$

ある“治療”を受けた、世界中の人が同じ推定値になる。
国や地域によって、人によって反応性は違うが、それは誤差。

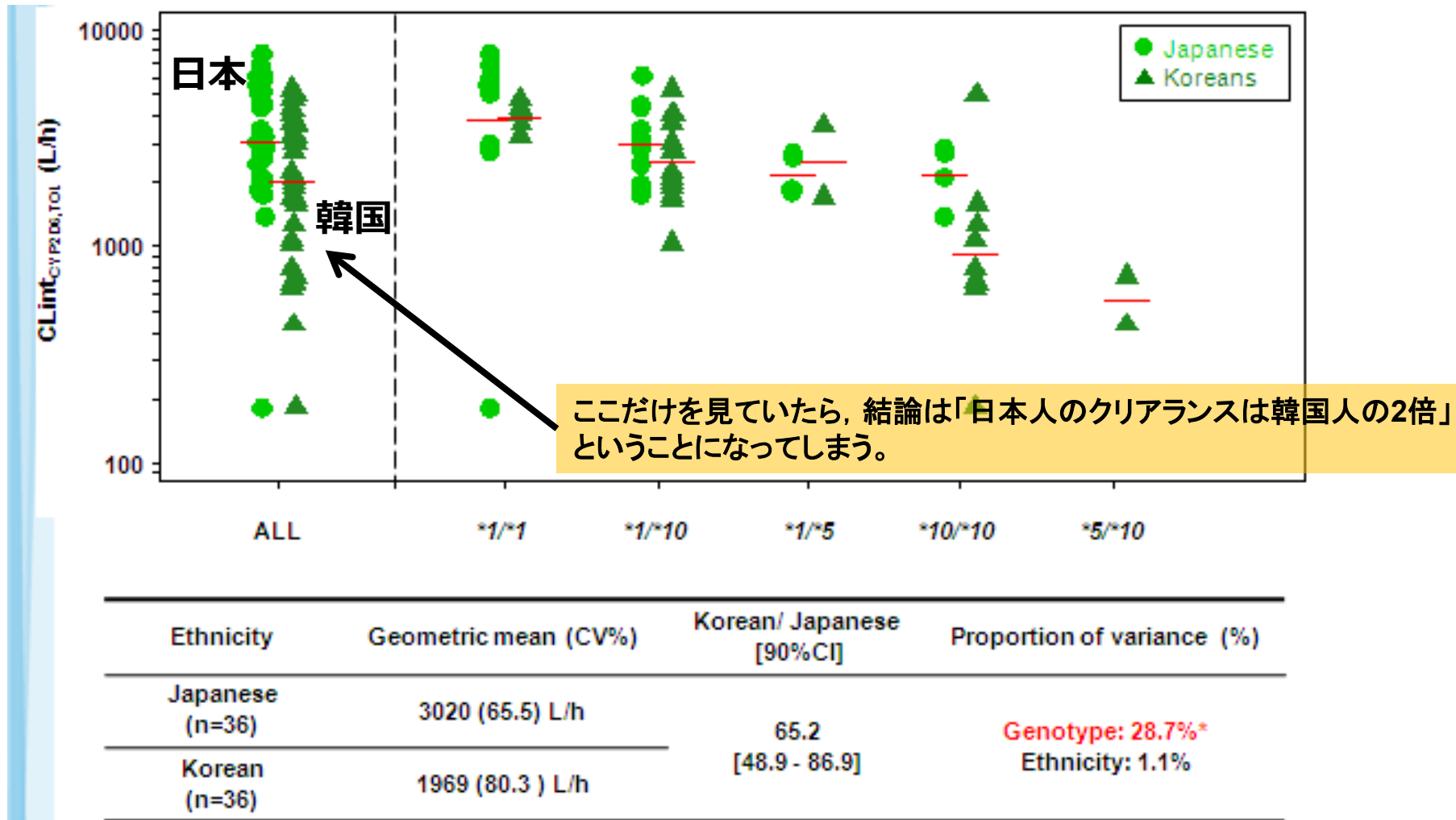
$$Y = f(\text{治療}, \text{地域}) + \text{誤差}$$

ある“治療”を受けた、(例えば)日本人の治療効果は同じ推定値になる。
人によって反応性は違うが、それは誤差。

$$Y = f(\text{治療}, \text{体重}, \text{バイオマーカー A}, \text{遺伝情報 K}) + \text{誤差}$$

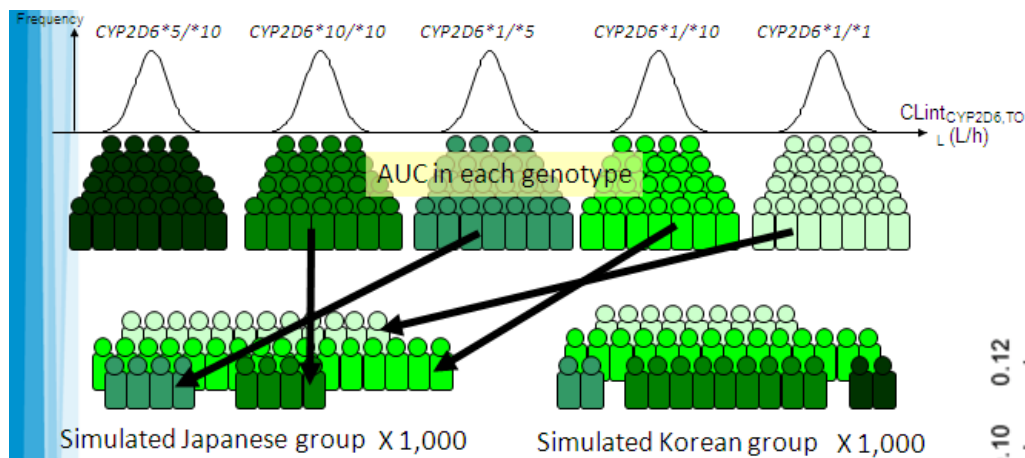
国とか地域という粗っぽい要因ではなく、個人の背景情報に近い要因で説明できるモデルがあれば、個人の予測に役立つ。そういう個人の集合体である任意の患者集団の予測にも役立つ。

日本と韓国の見かけ上の違いが、CYP2D6の遺伝多型の構成割合の違いで説明できた例



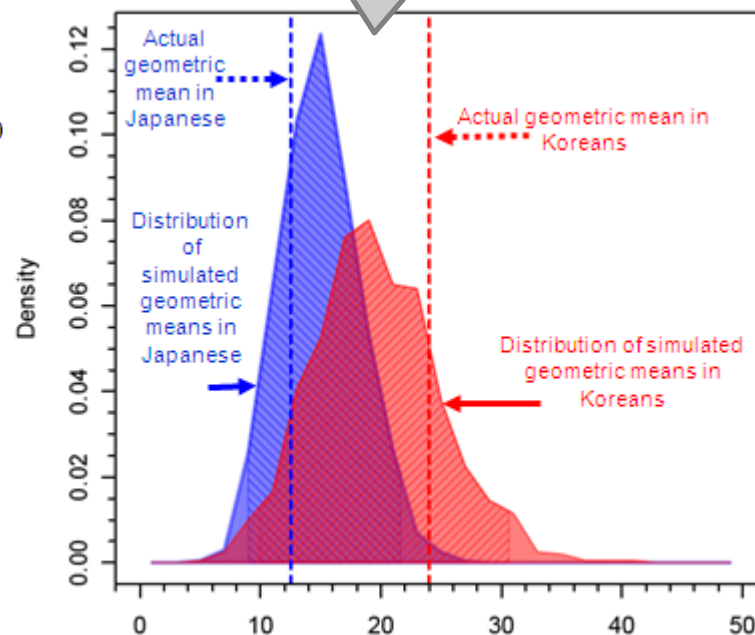
* : ANCOVA with fixed effects of genotype and ethnic group, p<0.05

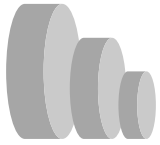
その試験の結果は、予測から乖離しているか？



ああ、とてもlikelyな結果なんだと確認

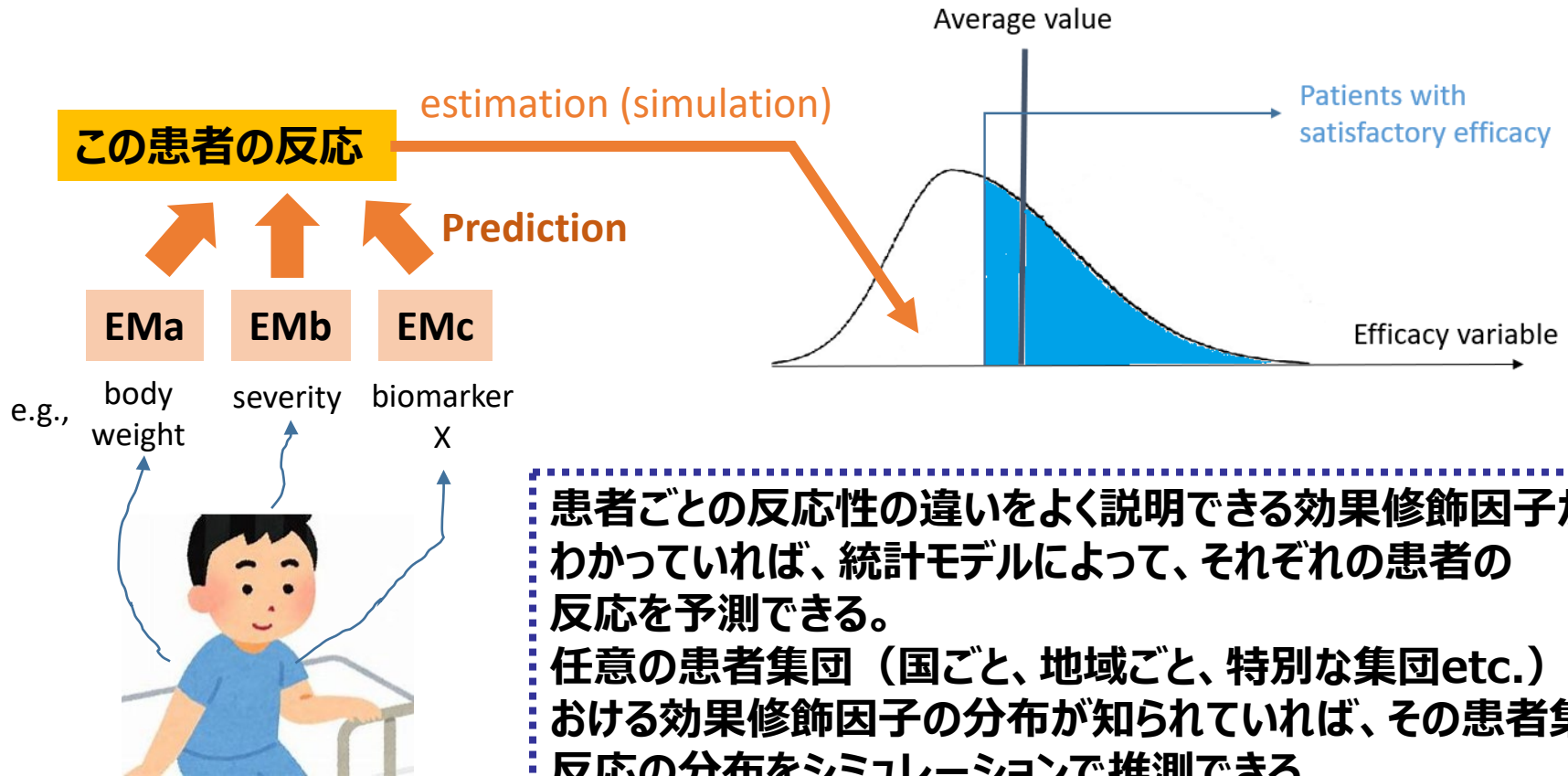
(被験者でなく一般的に)各国の遺伝多型の構成割合がわかっているなら、その試験の症例数で観察される可能性のある結果をシミュレーションできる。その試験の結果が観察される可能性がある結果(分布で表現)のどこらへんにあるかを確認できる。





患者レベルの予測モデル

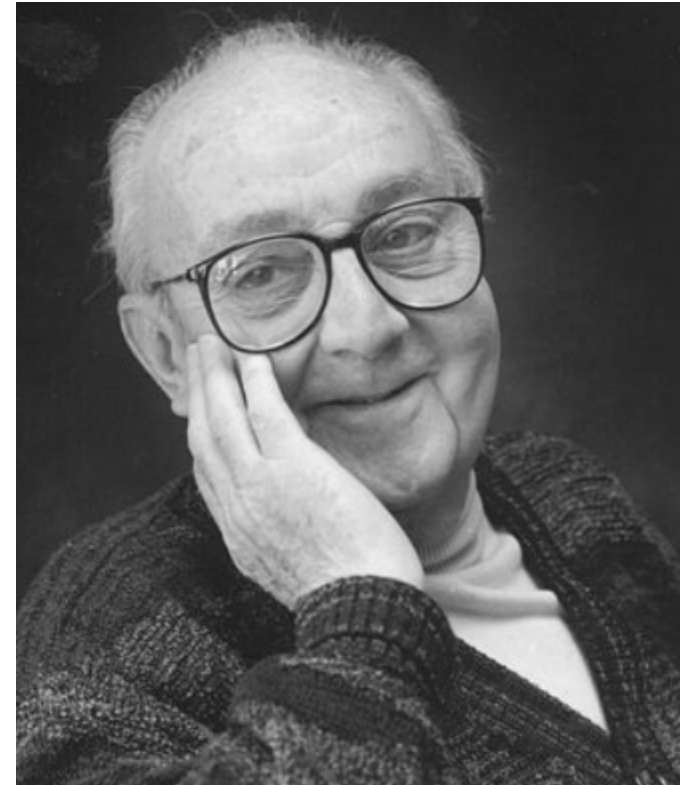
ある国の、ある評価項目の分布



患者ごとの反応性の違いをよく説明できる効果修飾因子がわかっているならば、統計モデルによって、それぞれの患者の反応を予測できる。
任意の患者集団（国ごと、地域ごと、特別な集団etc.）における効果修飾因子の分布が知られていれば、その患者集団の反応の分布をシミュレーションで推測できる

「すべてのモデルは間違っている！」

- "All models are wrong; but some are useful"
（全てのモデルは間違っている、
だが中には役立つものもある）
George E.P. Box



「モデルは間違っている」と言われるとドキッと
するかもしれませんが、Box先生は、以下のことを
おっしゃってるのだと思います。

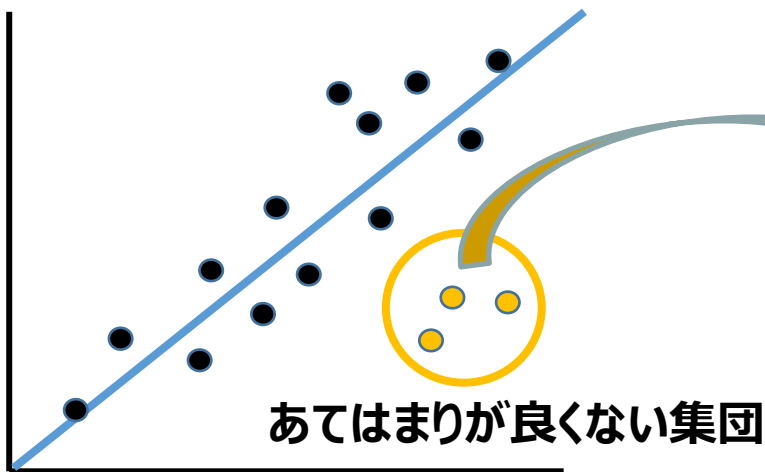
- 限られたデータ、経験に基づいたモデルが
完璧なモデルと考えちゃいかんよ。
- 新たなデータが得られたら既存のモデルの当てはまりが
良いかを確認しなよ。
- モデルは必要に応じてUpdateしていくものだよ。
- ごちゃごちゃ要因を突っ込んだモデルが有用とは限らんよ。
利用が容易な情報を用いて、なるべくシンプルなモデルのほうが有用かもしれんよ？

モデル間違ってるんだから「あてはまりの良さ」を チェックして、モデルをUpdateしないといかん

【残差プロット residual plot】

個々の被験者の
反応の実際の**観測値**

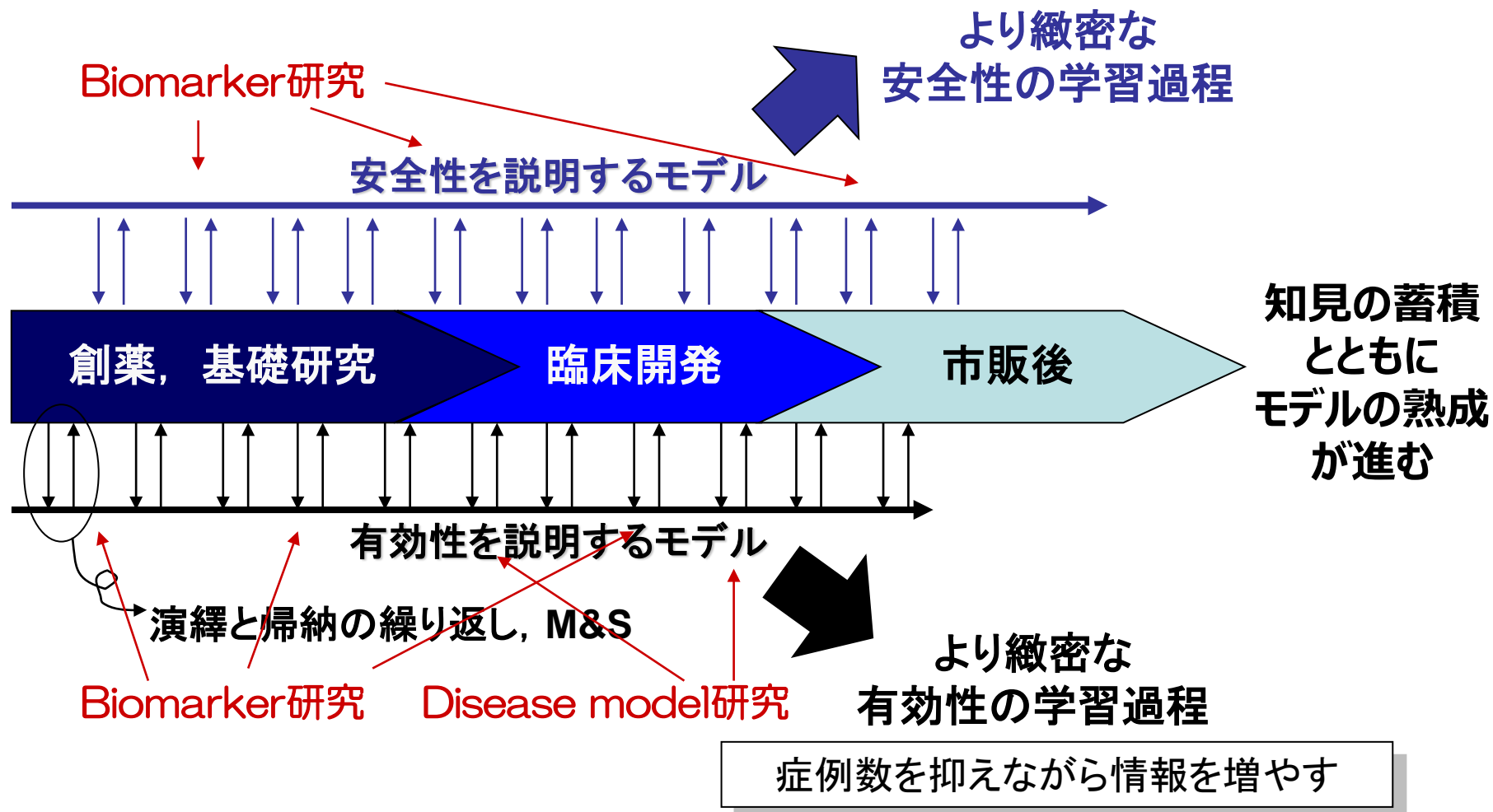
予測モデルが完璧ならば45度線上にプロットは並ぶが、
バラツキが大きかったり、45度線からの偏った乖離が
示されることもある ←モデルの当てはまりが良くない



個々の被験者の
反応の**予測値**

「モデルへの当てはまりが良くない他とは異質な
データ（症例）の集まりがないかは確認する
必要がある。
そのような集団には現在のモデルで説明できて
いない、何か別の要因があるのかもしれない。
共通の背景が見つかれば、その要因の候補を
示唆する。」

モデルは医薬品評価の学習過程を見える化する





私の夢。いや、みんなの夢にして！

このスライドは私の10年前のスライド。杉山雄一先生（薬物動態学）がこのスライドを見て「私はこのゴールに向かって人生を捧げているようなもの」とおっしゃった



Modeling & Simulations

適度に単純で予測に役立つ
“熟成されたモデル”

添付文書にモデル式が書いてある。
重要な副作用も市販後にモデルの熟成が進む。

この患者さんの背景情報入力

電子カルテにモデルが組み込まれている

安全性情報は、ウィルスソフトの情報更新のようにアップデートされる



電子カルテ

このお薬が〇〇さんに〇〇程度の効果が得られる確率は〇〇%です。

このお薬を飲んだ〇〇さんに副作用〇〇が発現する確率は〇〇%です。

夢は現実になってき始めてる！

PPKモデルを市販後の個別患者の適正使用サポートに活用している例

・ブイフェンド®（ポリコナゾール）：血中濃度のモニタリング（TDM）が必要な薬剤

- ・社内でツールを開発（開発期間2年）
- ・2016年に初版リリース→社会実装
- ・Pfizer Proからダウンロード可能
- ・国内1400件以上ダウンロード済み



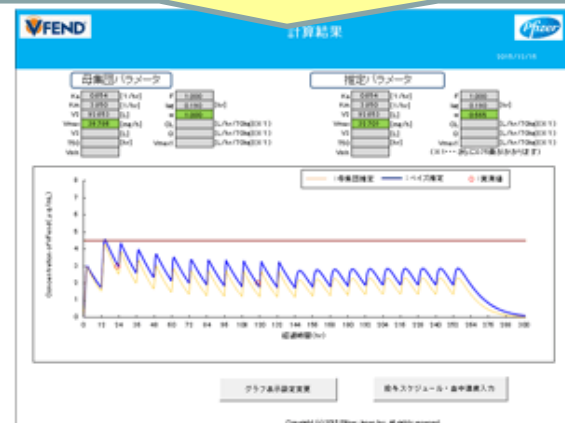
- ・医療機関の日常臨床で主に薬剤師が使用
- ・PPKモデルをツール内に組み込んでいるため、患者・投与情報のみから血中濃度の推移を簡便に計算可能（数秒～1分程度）
- ・個々人の患者の用法・用量の適切使用のサポート

ブイフェンド®TDM計算ツールとは

ブイフェンド®TDM計算ツールは、ブイフェンド®を投与している患者さまの情報（体重・年齢など）、薬剤投与スケジュール、採血測定結果から薬物動態パラメーターを推定し、血中濃度推移をグラフ化することが可能です。

わかりやすい操作マニュアルも付属していますので、簡便に操作することができます。

- ・Hospital BUで医療機関での使用風景
- ・医療機関の先生が雑誌でツール紹介






FAQ (1)

予測モデルが構築できた場合の応用例その1（集団レベルの予測）として、関心の集団（例えば"日本人"）における反応性をその集団における説明変数の分布を用いて予測し、得られた結果に基づいてその集団における治療薬のbenefit/riskを評価し、申請/承認の可否を判断するという理解で良いですか？

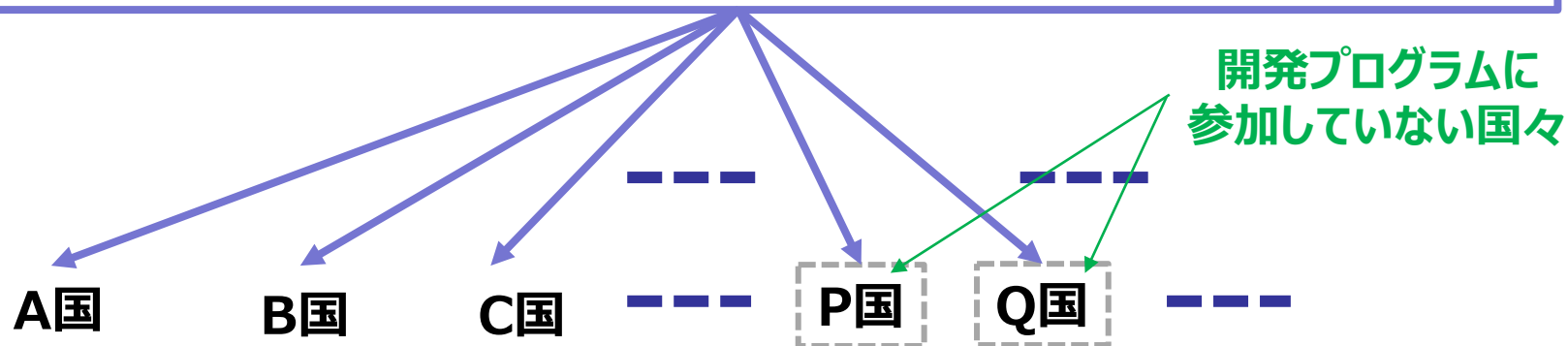
回答：はい。予測モデルは、Global dataに基づいて構築され、任意の集団を特徴づける説明変数の分布は、MRCTなどで収集されることもあるでしょうし、疫学情報などの外部情報に基づくこともあり得ます。



つまり、何らかの情報源から、「集団を特徴づける説明変数の分布」を知ることができるなら、MRCTに参加した症例数が少なからうが、MRCTに参加していなからうが、その集団の治療効果の推定が行える

任意の集団の治療効果を予測（演繹）する

$$Y = f(\text{治療}, \text{体重}, \text{バイオマーカー A}, \text{遺伝情報 K}) + \text{誤差}$$

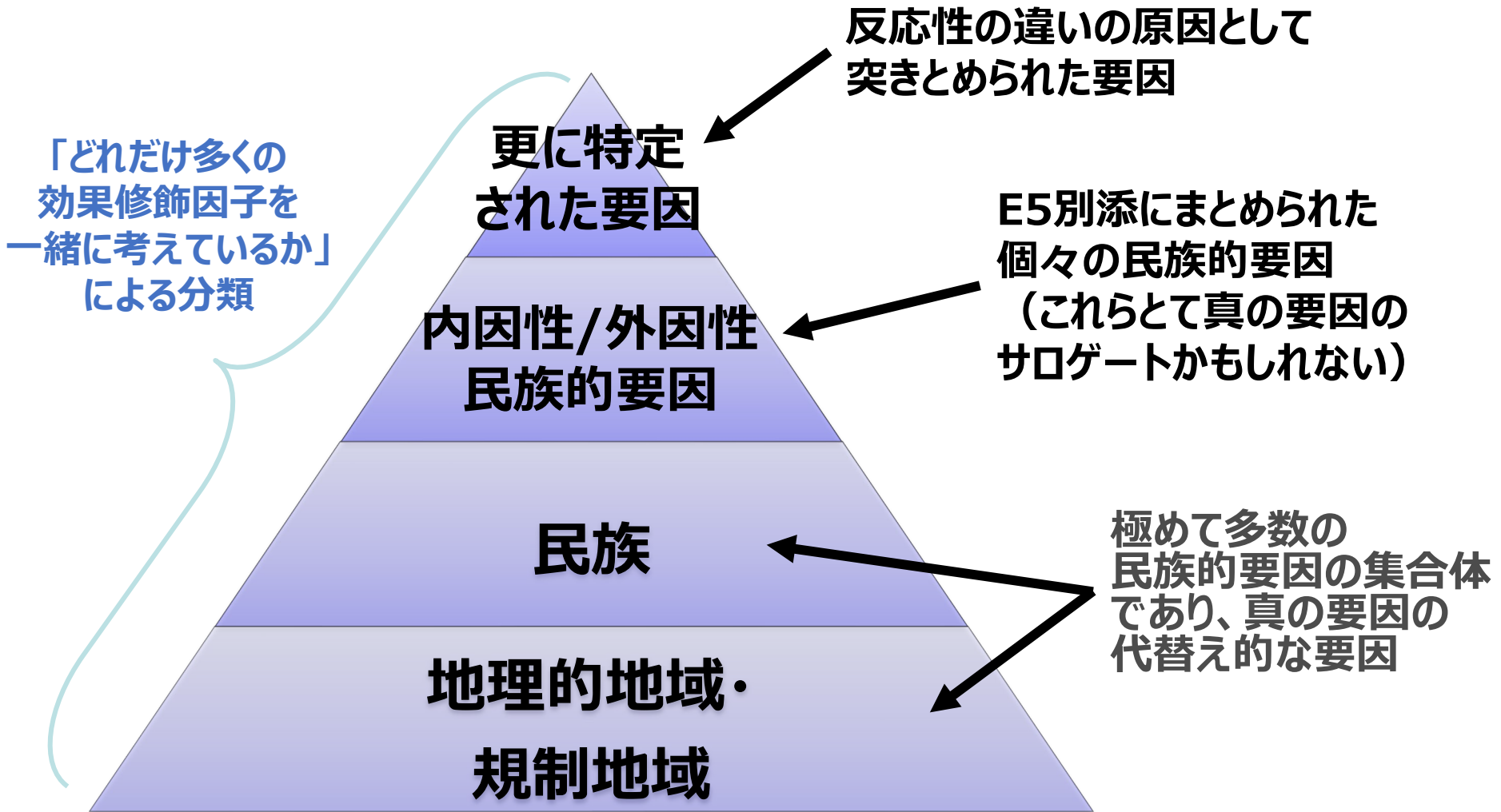


予測モデルから任意の集団の治療効果を予測（演繹）するというストーリーはどの国にも適用可能。

一方で、説明変数の分布が国によって大きく異なり、その結果、予測されたBenefit/Riskが国によって異なり承認可否の判断が割れるということも起こりうる。



さまざまな効果修飾因子





FAQ (2)

あれれ？



**将来、モデルの説明変数
(効果修飾因子) が
開発早期に特定されて
日本でその情報が別途
得られるなら、国際共同
試験に日本人入れなく
てもいいってこと???**



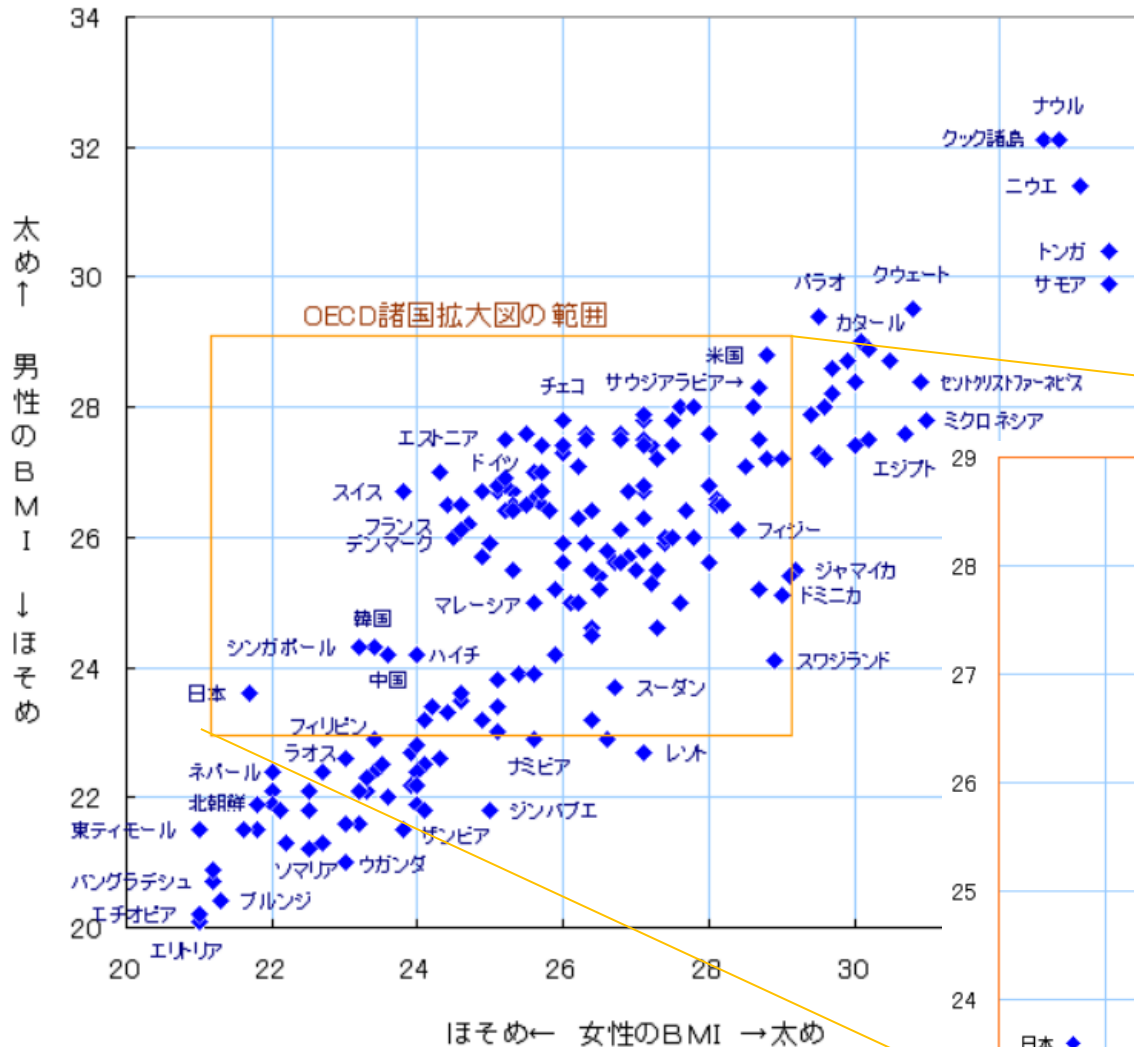
そういうプロジェクトも出てくるかもしれませんが。
でも全てのプロジェクトでそうなるとは思いません。

- ✓ 日本が特に関係する要因が効果修飾因子であったり
- ✓ 日本の症例を組み入れることが効果修飾の学習に役立つ情報を効率よく収集できる場合であったり
→効果修飾因子の一部の水準 (Level) の情報を集められるなど

痩せっぼち / 普通 / でぶっちょ

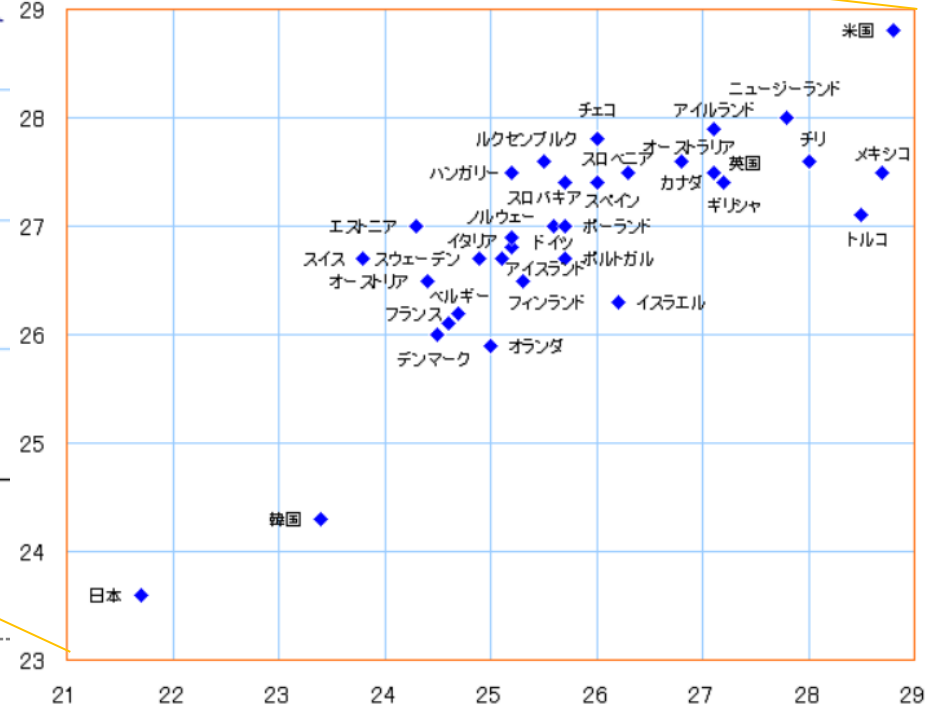
世界中の任意の患者集団に適用される統計モデルのUpdateに、日本人データが貢献するなら、日本人症例をがんばって組み入れるべき

「BMIが効果修飾因子」なんて場合



18歳以上の年齢調整済み
BMI平均値

Source: WHO Global Health
Observatory Data Repository
(2015.5.13)



日本人って誰？何をもって日本人と言える？

- この問いに対する単純な答えは存在しない。
- 一般的には、「日本人であるという意識」>「日本国籍」>「出生地」>「日本語」>「居住地」>「先祖」>「日本の法制度尊重」>「仏教・神道の信仰」という順で「日本人の条件」に対して共有した順序の重要性を抱いているようである

五十嵐 彰, 「日本人の条件」に対する一般的イメージ—Mokken Scale Analysis による条件の重要性の順位の検証—, 理論と方法(2015) Vol.30 No.2:293-306.

- 上の問いに対する答えには多くの軸、視点がありうる。
特定の文脈を想定せずに回答するとすれば、このような優先順位で日本人を定義することになるかもしれない。
- しかし、我々が議論しようとしている文脈は、医薬品評価である。
日本人の条件を規定するのは、効果修飾因子であり、効果修飾因子が複数ある場合にはそれらの組み合わせである。



日本人考つづき

- どのような効果修飾因子に注目するかによって日本人の条件は変わるであろう。
- たとえば、臨床開発早期の第 I 相試験では、薬物動態に大きな影響を及ぼす効果修飾因子（被験薬の代謝に関係する代謝酵素の遺伝多型、体重等の内因性民族的要因）に興味があり、これらの分布（Poor metabolizerが比較的多く、低体重が比較的多い）によって日本人が特徴づけられるかもしれない。
- 臨床開発後期のMRCTでは、内因性民族的要因のみならず外因性民族的要因まで含めた、より多様な効果修飾因子の探索に興味があり、日本の社会の中、あるいは医療環境下にあることが日本人を特徴づける重要な要素となることもある。



日本人考つづき

- つまり、何を目的として、何を重要視して医薬品の評価を行おうとしているかによって、考慮すべき効果修飾因子は異なり、それに対応して日本人の条件は異なってくると考えることができる
- 「日本人集団」のデータを集めるとき、何を期待してる？
 - 内因性&外因性民族的要因の共通性？
 - 着目すべきは効果修飾因子の共通性であって、効果修飾に関係しない因子が共通でもあまり意味がない
- アジアという地理的地域で考えても同じこと



FAQ (3)

**応用例その2（個人レベルの予測）として、説明変数の入力
が容易な予測モデルであれば、承認後にそのモデルを医療現場に
提供し、個々の患者におけるB/Rを予測して処方のは非を医師が
判断するという使い方もできますか？**

上記の2つはどちらも理想的な応用例として質問しています。

**回答：はい。説明変数が環境要因よりも患者要因を反映するもの
になっていくと、個々の患者の治療効果予測に役立ち、医師が行う
治療方針の選択に有用な情報を提供することになると思います。
これがまさに個別化医療におけるCommunication Toolとしての
モデルの利用です。**

**すぐには無理でも、そういう未来を夢見ていれば、そこに近づく事例が
出てきたときに、直ちに「その価値」を理解できると思います。**

説明変数が環境要因だと…

$$Y = f(\text{治療}, \text{国}) + \text{誤差}$$

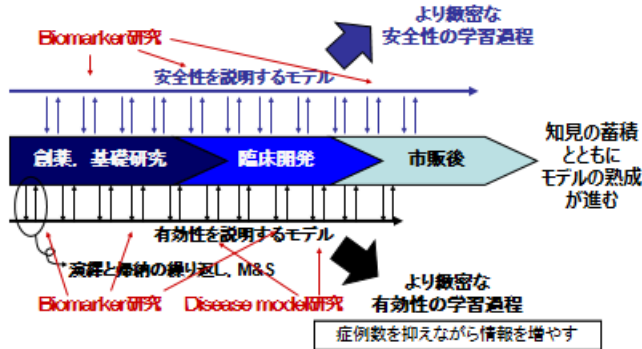
たとえば日本の医療現場では、全ての患者が同じ点推定値になって、患者ごとの反応性の違いは全て誤差（←思考の停止）

それぞれの国の集団を特徴づける患者要因の説明変数に置き換えていければ、個々の患者の治療効果予測に役立つようになる

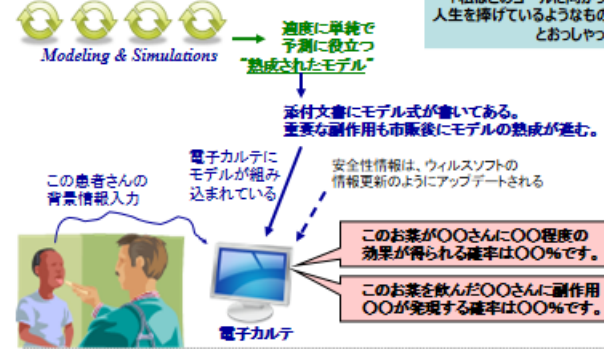
$$Y = f(\text{治療}, \text{体重}, \text{バイオマーカー A}, \text{遺伝情報 K}) + \text{誤差}$$

まとめ

モデルは医薬品評価の学習過程を見える化する



私の夢。いや、みんなの夢にして！



モデルは、
その時、その時に
わかっていることを見える化し
医薬品評価における
Communication Tool
となり、医薬品評価の議論
を活性化し、
科学、効率を高める

モデルは、
患者や医療従事者への
Communication Tool
となり、個別化医療の
重要なツールになっていく



Diabolo shaped approach

(EORTC; European Organization of Research and Treatment of Cancer)

“学習のためにデザインされた”試験から、実際の医療環境へ

早期の臨床試験

- Biology/imaging driven
- Integrated TR
- Screening platform
- Collection of high quality data from various sources

ピボタル試験

- Highly targeted
- Large differences

患者集団の性質に基づく研究

- Real world data
- Quality of life
- Health economics
- HTA
- Pragmatic trials

被験者一人あたりの
情報の増加



モデルの熟成

外因性要因（環境要因）

内因性要因（患者側の要因）