

ピレスパ錠投与後の経時推移情報を用いて肺活量の変化を予測する モデル構築とその性能評価

塩野義製薬(株)・解析センター 坂口 弘樹, 川口 啓子, 長谷川 貴大

昨今、統計モデルを用いた個別別の治療効果・病態予測に関する取り組みがしばしば行われている (Seibold et al., 2018). 精度の高い予測モデルに基づき、患者さん別の治療効果を予測し、提示することができれば、治療方針の意思決定等の個々の患者さんに対応した治療へ役立てられると共に、治療効果の見通しが立てられることにより患者さん自身が安心・納得して治療を継続できることが期待される。従来の基本的な方法として、投与前の患者背景情報に基づいて応答を予測することが挙げられるが、バイオマーカーや臨床検査値など応答への影響が示唆されるような治療開始後の診療データが存在する場合は、これらの経時測定項目も予測モデルへ組み込むことによって予測精度の向上が期待される。

投与開始後の経時測定データを考慮することが可能なモデルの1つとして、離散的に観測された経時測定データを関数化したデータ (関数データ) を説明変数に組み入れた関数データ回帰分析の手法が提案されている (Ramsay and Silverman, 2005). 第 i 個体の応答及び経時測定データをそれぞれ $y_i, x_i(t)$, 係数パラメータ関数を $\beta(t)$, 切片パラメータを β_0 , 正規誤差変数を ε_i とすると、関数データ回帰モデルは次の式で表される。

$$y_i = \beta_0 + \int x_i(t)\beta(t)dt + \varepsilon_i, \quad (i = 1, \dots, n)$$

一般的に、関数データ回帰においては経時測定データ及び係数パラメータ関数を基底関数 $\phi_k(t)$ ($k = 1, \dots, K$) の一次結合として以下のように表した下で、パラメータの推定が行われる。

$$x_i(t) = \sum_{k=1}^K w_{ik} \phi_k(t), \quad \beta(t) = \sum_{k=1}^K \beta_k \phi_k(t)$$

本発表では、特発性肺繊維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) を適応症として 2008 年に承認・販売されたピレスパ錠の国内第 3 相試験 (Taniguchi et al., 2010) の治験データを使用し、IPF の病態評価に用いられる肺活量 (Vital capacity; VC) の投与後 24 週時点の変化量を、投与前の患者背景情報とピレスパ錠投与後 16 週までに得られた治療経過情報から予測する関数データ回帰モデルを報告する。更に、ブートストラップ法を利用したモデルの予測精度評価 (Steyerberg et al., 2001) を実施した結果を報告する。また、本予測モデルと投与前情報のみに基づく重回帰モデルの予測精度の比較により経時測定データを用いた動的予測モデルの有用性を評価すると共に、予測モデルの実適用場面、及びその可能性についても併せて議論する。

[参考文献]

- 1) Seibold, Zeileis and Hothorn. (2018). Individual treatment effect prediction for amyotrophic lateral sclerosis patients. *Statistical Methods in Medical Research*. **27**, 10, 3104–3125.
- 2) Ramsay and Silverman. (2005). *Functional Data Analysis*. (2nd edition), Springer.
- 3) Taniguchi, Ebina, Kondoh, Ogura, Azuma, Suga, Taguchi, Takahashi, Nakata, Sato, Takeuchi, Raghu, Kudoh and Nukiwa. (2010). Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. **35**, 821-829.
- 4) Steyerberg, Harrell Jr, Borsboom, Eijkemans, Vergouwe and Habbema. (2001). Internal validation of predictive models: Efficacy of some procedures for logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. **54**, 774-781.