

数理モデルによるがん対策進捗評価：マイクロシミュレーションモデルの活用

研究分担者 伊藤 ゆり 大阪医科薬科大学医学研究支援センター医療統計室 室長・准教授
研究協力者 福井 敬祐 広島大学 先進理工系科学研究科 准教授

研究要旨

がん対策の各介入効果を予測し、優先順位付けするために、各種実態データをもとにシミュレーションの活用が期待されている。わが国のデータを活用したマイクロシミュレーション（MS）モデルにより政策決定するためには、MS モデルを適用する上での注意点などを知る必要がある。そこで、本研究では、諸外国の事例に基づく、MS モデルの適応におけるガイドラインから、その使用に際しての要点をまとめ、日本での適用における参考資料とする。がん対策におけるシミュレーションモデルの研究において必要となる手順や報告すべき項目について検討するために、3つの文献から検討した。他の研究報告ガイドラインのように、研究実施における透明性の確保が重要である点は、共通していた。特に、シミュレーションモデルにおいては、観測不可能なデータが存在する中での推計となる際、「ブラックボックス」が存在することに対する不安・疑惑の念を抱かれることが多い。その点を払しょくする意味でも、観測不可能データをキャリブレーションにより得た過程に関して、特に透明性を確保することが重要であることが示唆された。また、全体として、報告に含めるべき項目として共通した項目は「モデルの対象や構成」「使用したデータ」「結果の解釈・整合性」であった。これらの情報を研究報告の際に十分記載することで、論文の査読者や、行政担当者などのシミュレーション結果の利用者などに対して理解を促すことにつながる。また、モデルの作成プロセスにおいては、その分野の各種専門家との協働が必要であり、モデルの構成はもとより、得られた出力結果の分野としての妥当性に関して、定性的な評価も必要であることが分かった。

A. 研究目的

がん対策の各介入効果を予測し、優先順位付けするために、各種実態データをもとにシミュレーションの活用が期待されている。わが国のデータを活用したマイクロシミュレーション（MS）モデルにより政策決定するためには、MS モデルを適用する上での注意点などを知る必要がある。そこで、本研究では、諸外国の事例に基づく、MS モデルの適応におけるガイドラインから、その使用に際しての要点をまとめ、日本での適用における参考資料とする。

B. 研究方法

MS モデルに関する研究報告ガイドラインのような位置づけの文書や論文をインターネットで検索し、主なものの内容を吟味し、整理した。2022年1月時点において発表されていたものを選択した。

Googleによる直接検索の他、Pubmedによる検索、また、各種研究報告ガイドラインを掲載している EQUATOR network のサイトからも検索を行った。

C. 研究結果

以下三つの文献が、本研究目的に合致したものと判断し、内容を確認した。各種、重要なポイント

トを抜粋する。

AHRQ からタフツ大学 EPC への研究委託報告書

- Guidance for the Conduct and Reporting of Modeling and Simulation Studies in the Context of Health Technology Assessment[1]

EQUATOR network より

- Strengthening the reporting of empirical simulation studies: Introducing the STRESS guidelines[2]
- Calibration methods used in cancer simulation models and suggested reporting guidelines[3]

(1) Guidance for the Conduct and Reporting of Modeling and Simulation Studies in the Context of Health Technology Assessment[1]

米国 AHRQ からタフツ大学 EPC へ研究委託をし、作成された「医療技術評価のコンテキストにおけるモデリングやシミュレーション研究の実施・報告ガイダンス」は、2016年10月に発行されたものである。ガイダンスは臨床、政策、意思決定分析の専門家からなる学際的なチームから情報を得て、モデリングとシミュレーションの実施

と報告に関する推奨事項について、既存のシステムティックレビューを更新し拡張した。システムティックレビューの結果は、患者代表、医療提供者、政策立案者、研究責任者などを含む 28 名の関係者パネルで直接議論された。関係者は、さまざまな情報源から得られた既存の推奨事項についてコメントし、現実とのギャップや限界、さらなる説明を要する領域を特定した。さらに、モデリングとシミュレーションの実施と報告に関するガイダンスを提供している 126 の医療技術評価機関のウェブサイトを検討した。これらについて、また、AHRQ および Evidence-based Practice Center のモデリングやシミュレーションの経験を有する研究者や外部有識者から意見を求めた。

表 1 に「モデリングとシミュレーションの優れた実践のための原則」として、日本語訳をまとめた。表 2 には推奨事項を日本語訳で提示した。抽象的な表現が多いので、説明部分を補いつつ、重要な点を抜粋する。「概念化と構造」の「2. リサーチクエストと関連するステークホルダーに依拠して観点を選択する。」に関しては、対象とする研究課題が、ある治療法などの患者による意思決定のためのものであるのか、政府の政策に関する意思決定のためのものかにより、重点を置く視点が異なる、ということである。前者であれば、患者自身の視点を含めたモデルの設計が必要となるし、後者であれば、社会的な視点が必要となる。「3. モデルの範囲の特定」においては、対象となる疾患、集団、危険因子、診断や治療のための介入策を決める必要がある。意思決定モデルの場合は、代替的な戦略や意思決定に関連するアウトカム（例えば、獲得生命年、質調整生命年、障害調整生命年）や、意思決定（最適化）基準、時間軸といった視点も範囲に含まれる。

「データ」に関しては、出典を明らかにすること、また介入効果に関しては系統的レビューに基づく「ベストエビデンス」を使用することが推奨されている。さらに、使用するパラメータに関して、偏りのリスクについて言及している。経験的な研究の結果により得られたパラメータは、バイアスの影響を受けていることもある。そのため、モデルに適用する際には、バイアスを補正したり、不確実性に対する感度分析を行ったりする必要がある。また「4. データの外挿や異なるデータソース間の伝達」に関しては、MS モデル自体が、多様な領域からの情報を統合するという明確な目標で用いられることが多いため、重要な視点となる。例えば、RCT などによる選択された集団における治療効果推定値を大規模コホート研究からの自然史情報（疾病の発生から進展）へと統合する、などのプロセスがある。このような場合、モデリングの結果の妥当性は、異なる領域間の影響の伝達性に関する仮定の妥当性に依存する。これらの仮定

は、理論的考察及びモデル化された現象の根底にあるメカニズムの理解に基づいて明示的に特定され、正当化されるべきであると説明されている。

「モデルの評価と整合性」において「2. モデルの検証」はモデルのエラーを発見し、修正するプロセスの必要性を推奨している。モデルの構造、データの取り込み、又はソフトウェアの実装における誤りは、モデル開発のどの段階においても起こりうる。そのため、モデル構造の修正や追加データの収集などが必要になる。モデル設計や適用する研究結果、データに関し、専門家と十分に吟味することで、そのリスクは低減できる。実装における誤りは、単体テストだけでなく、コードレビュー（あるプログラマーの作業を別のチームメンバーがレビューすること）や、ペアプログラミング（あるプログラマーのコーディングを別のプログラマーがリアルタイムでモニターすること）などの技術を取り入れることができる。また、コーディングの誤りを特定するために、独立したチームによる同じモデルを複製して実装したり、異なるソフトウェアパッケージで、同じモデルを実装したりすることでも対処可能となる。

「3. Face Validation」は、実装したモデルの結果がその研究トピックの専門家たちにとって違和感がないかを確認してもらうプロセスである。直観に反する出力が出た場合には、なんらかのバグやエラーが存在する可能性がある。モデルの構造や使用したデータ、プログラムなどを精査し、修正する必要がある。

「外部バリデーションおよび予測的バリデーション」は、モデルの整合性を確認する上で重要なプロセスとなる。利用可能なデータを用いて特定可能なパラメータについて、モデルのバリデーション評価を行う。モデルの適合性評価は、図示や統計的手法により行う。そのため、観測値とモデル予測値の比較は、モデル構造や設定した仮定、使用したデータに関して、改善の可能性がある領域を特定することができる。ただし、モデルの妥当性を評価する目的だけのために、モデル作成のためのデータの使用を保留することは勧めない、としている。つまり、モデルの開発においては最大限のデータを使用すべきであるということである。

予測的バリデーションは、予測ツールとして意図されたモデルの評価において重要な要素である。しかし、モデル開発時に入手できなかった経験的結果とモデル出力を比較することは、好ましくなく、特定の時点で入手可能な最良のデータを用いて意思決定を導くことを目的としたモデルにおいては、新しいデータを用いたモデル更新をする方がよいということである。

また、「モデルの相互検証」として、同じテーマを扱う独立したモデルがある場合、それらの出力

を比較し、不一致があれば、各モデルの構造とデータ入力を参照して説明することで検証が可能であるとのことである。

最後に、「結果の解釈と報告」においては、モデル構造、計算方法、データの出典などあらゆる点で透明性を確保することが重要であるとされている。また、結果を明確に提示し、利用者のニーズにこたえる形で報告することが必要である。モデルの結果に関する不確実性についても報告時に表現するとともに、潜在的な利益相反も含めて完全に開示する必要がある。

(2) Strengthening the reporting of empirical simulation studies: Introducing the STRESS guidelines[2]

次に、EQUATOR network に掲載されていた STRESS (Strengthening The Reporting of Empirical Simulation Studies) ガイドラインについて紹介する。このガイドラインは医療系におけるモデルだけに特化せず、オペレーションズリサーチや経営工学におけるシミュレーションモデルに関する報告ガイドラインであり、主に Agent-Based Simulation (ABS)、Discrete-Event Simulation (DES)、System Dynamics (SD) によるシミュレーションモデルに関する報告を改善するためのチェックリストを開発したものである。このガイドラインは研究の再現性を重視しており、ガイドラインに従った報告により、他の研究者や実務者がシミュレーション研究を再利用して成果を拡大したり、社会に貢献したりする可能性を最大限に高めるとともに、研究の読者がシミュレーション研究の社会への貢献度をより適切に判断できるようにする。

表 3 に、報告ガイドラインに含めるべく項目のチェックリストがまとめられている。このガイドラインにおいても、他の研究者による再現性を重視しているため、使用したデータも含め、可能な限り情報を開示することを推奨している。しかし、ビジネス分野等において、経営上公開できないオリジナルデータや商用データセットなどもある。その場合には、ダミーのデータセットなどを検証用に公開することを推奨している。

(3) Calibration methods used in cancer simulation models and suggested reporting guidelines[3]

最後のガイドラインはがんのシミュレーション研究に特化した報告ガイドラインで特にキャリブレーション手法に焦点を当てている。概要は以下の通りであった。

背景

シミュレーション研究におけるキャリブレーションとは、例えば、体内におけるがん組織の発生や成長などといった実際には計測が困難な数値を特定する作業である。具体的には、モデルにおける計測可能な出力（例えば、診断時のがんのサイズなど）に合うように計測不可能なパラメータを決定していく作業である。キャリブレーションはモデルにおいて、バリデーションとともに重要な要素であり、モデルによる推計がしばしば「ブラックボックス」であると批判されることに対して、特にキャリブレーションに対する理解を得られるような結果の提示が重要である。

方法

この文献では、1980 年～2006 年に出版された英語で書かれた論文を MeSH キーワードで cancer, neoplasm, simulation, computer simulation, natural history, mass screening を含む論文を収集し、二名の研究者が「がんの自然史を含むかどうか（がんのない状態から発生・成長・進展の経過）」で判断し、がん診断時の状態などからスタートするモデルやがん以外の疾患を対象としたモデルなどは除外対象とした。収集した項目は、がんの部位、モデルの種類、観察不能なパラメータ値の決定に用いた方法、キャリブレーションプロトコル※に関する記述である。二名のレビューによる不一致項目は全著者の合意により、決定した。観察不能なパラメータを含むモデルは、キャリブレーションの方法が報告されているかどうかを確認し、報告されている場合はどのような方法が用いられているかによって分析・分類した。

※キャリブレーションプロトコルは以下の五つの要素の記述について判断

- ・キャリブレーションターゲット：キャリブレーションにおいてモデルが再現しようとする観測データ
- ・適合度指標 (Goodness of fit)：特定のパラメータ値のセットに対して、モデルがターゲットデータを複製する適合度または能力を定量的に測定するもの
- ・探索アルゴリズム：評価するための代替モデルパラメータ値を選択する方法である
- ・許容基準：特定のパラメータ値のセットについて、適合度指標メトリックに基づく適合度を満たしているかまたは許容するかのレベルを指定すること
- ・停止規則：探索手順およびキャリブレーションプロセスを全体として終了させるための根拠

結果

レビューの結果、154 件の論文が抽出基準を満たし、そのうち 131 件はモデルにおける観察不能パ

ラメータを決定するためにキャリブレーションの手法を用いた可能性がある」とされた。「キャリブレーション」という用語は必ずしも使用されていなくても、「キャリブレーション」または「モデルフィッティング」に関する記述は 50% の論文 (n=66) に見られ、キャリブレーション手法の記載は 16% (n=21) にとどまった。対象論文のほぼ全てで、キャリブレーションの対象となったデータが特定されていた。しかし、適合度指標など、その他の方法論的な詳細は、キャリブレーション方法を報告した論文の 54% (87 件中 47 件) で議論されたが、パラメータを探索するために使用したアルゴリズムに関する詳細はほとんど提供されていなかった。

モデルの妥当性については全体の 52% (154 件中 80 件) の論文で言及されているが、妥当性をどのように評価したかの詳細を記載していた論文はわずかであった。

結論

がんにおけるシミュレーションモデルによる研究は増加しているが、がんスクリーニングモデルに関する文献では、キャリブレーション手順に関して詳細に記述していた論文は少なかった。キャリブレーションは、モデル開発において重要な要素であり、その後の解析やモデル予測から得られる推論の妥当性や信頼性の中心をなすものである。そのため、ピアレビュープロセスの助けになり、モデリング手法の議論を促進するために、がんシミュレーションモデルの研究における標準化されたキャリブレーション報告チェックリストを提案した (表 4)。

(4) 補足 Reporting Guidelines for Health Care Simulation Research: Extensions to the CONSORT and STROBE Statements[4]

このガイドラインも EQUATOR network に掲載されていたものであり、タイトルからは関連すると思われたが、医学教育分野におけるシミュレーションに関する研究の報告ガイドラインであったため、本研究のターゲットと異なるため、割愛した。

D. 考察

がん対策におけるシミュレーションモデルの研究において必要となる手順や報告すべき項目について検討するために、3つの文献から検討した。他の研究報告ガイドラインのように、研究実施における透明性の確保が重要である点は、共通していた。特に、マイクロシミュレーションモデルやシミュレーションモデルにおいては、観測不可能なデータが存在する中での推計となるため、「ブラックボックス」が存在することに対する不安・疑惑

の念を抱かれることが多い。その点を払しょくする意味でも、観測不可能データをキャリブレーションにより得た過程に関して、特に透明性を確保することが重要であることが示唆された。

また、全体として、報告に含めるべき項目として共通した項目は以下の通りである。

- モデルの対象や構成
- 使用したデータ
- 結果の解釈・整合性

これらの情報を研究報告の際には十分に記載することで、論文の査読者や、行政担当者などのシミュレーション結果の利用者などに対して理解を促すことにつながる。また、モデルの作成プロセスにおいては、その分野の各種専門家との協働が必要であり、モデルの構成はもとより、得られた出力の分野としての妥当性に関して、定性的な評価も必要であることが分かった。

E. 結論

日本のがん対策において、シミュレーションモデルを使用した結果を活用する上で、既報の研究報告のガイドラインを参考にすることで、モデル作成時から必要となる情報やプロセスが明らかとなった。各ガイドラインやチェックリストを知っておくことは、モデルを作成する研究者だけでなく、モデルの結果を信頼できるのかを判断する人にとっても有用である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwagami M, Kumazawa R, Miyamoto Y, Ito Y, Ishimaru M, Morita K, Hamada S, Tamiya N, Yasunaga H: Risk of Cancer in Association with Ranitidine and Nizatidine vs Other H2 Blockers: Analysis of the Japan Medical Data Center Claims Database 2005-2018. *Drug Saf* 2021, 44(3):361-371.
2. Kamo KI, Fukui K, Ito Y, Nakayama T, Katanoda K: How much can screening reduce colorectal cancer mortality in Japan? Scenario-based estimation by microsimulation. *Jpn J Clin Oncol* 2022, 52(3):221-226.
3. Katanoda K, Ito Y, Sobue T: International comparison of trends in cancer mortality: Japan has fallen behind in screening-related cancers. *Jpn J Clin Oncol* 2021, 51(11):1680-1686.
4. Kataoka A, Fukui K, Sato T, Kikuchi H, Inoue S, Kondo N, Nakaya T, Ito Y: Geographical socioeconomic inequalities in

healthy life expectancy in Japan, 2010-2014: An ecological study. Lancet Reg Health West Pac 2021, 14:100204.

5. Yagi A, Ueda Y, Ikeda S, Miyoshi A, Nakagawa S, Hiramatsu K, Kobayashi E, Kimura T, Ito Y, Nakayama T, Nakata K, Morishima T, Miyashiro I, Kimura T: Improved long-term survival of corpus cancer in Japan: A 40-year population-based analysis. Int J Cancer 2022, 150(2):232-242.
6. 榊原敦子, 中山健夫, 伊藤ゆり: HPV ワクチンと子宮頸がん HPV1 次検診 日本と世界の子宮頸がんの現状. 医学のあゆみ 2022, 280(7):745-753.
7. 福井敬祐, 伊藤ゆり, 片野田耕太: 都道府県別にみるがん年齢調整死亡率の推移予測ツールの開発. 厚生 の指標 2022.[印刷中]
8. 片岡葵, 太田将仁, 谷口高平, 小村和正, 福井敬祐, 伊藤ゆり: 単施設における院内がん登録と生体資料をレコードリンクージした臨床・疫学研究に関するシステムティックレビュー. 癌と化学療法誌 2021, 48(12). 1469-1474
9. 太田将仁, 伊藤ゆり, 松本吉史, 東尚弘. がん診療連携拠点病院現況報告における院内がん登録の活用に関する検討: 治療件数と情報公開. JACR モノグラフ 2021.27 ; 20-5.

2. 学会発表

1. 伊藤 ゆり, 住民ベースのがん登録資料を活用した記述疫学研究. In: 第 32 回日本疫学会学術総会: 2022.1 2022; オンライン; 2022: A-01 奨励賞受賞者講演
2. 伊藤 ゆり, 堀 芽久美, 福井 敬祐, 太田 将仁, 中田 佳世, 杉山 裕美, 伊藤 秀美, 大木 いずみ, 西野 善一, 宮代 勲, 片野田 耕太, 柴田 亜希子, 智大 松: 20 年間でがん患者の生存率は向上したか?6 府県の住民ベースのがん登録による検討. In: 第 32 回日本疫学会学術総会: 2022; オンライン; 2022: O-05 優秀演題賞候補セッション[口演].
3. 伊藤ゆり: 国内外におけるマイクロシミュレーションモデルを活用したがん対策. In: JACP がん予防学術大会 2021 プログラム・抄録集: 2021; 2021: 31.
4. 伊藤ゆり: 10 年生存率から見えてくること. In: 全国がん患者団体連合会・がん患者学会 2021: 2021.08.21 2021; JACR 後援セッション; 2021. Online [招待講演]

5. 伊藤ゆり: がん登録とは?. In: 第 19 回日本臨床腫瘍学会学術集会 PAP 基礎講座 11 がん登録: 2022.02.18 2022; 京都; 2022: [招待講演].
6. Ito Y, Fukui K, Kondo N, Katanoda K, Nakaya T, Sobue T: Trends in area-level socioeconomic inequalities of lung cancer mortality by age group in Japan: 1995-2014 In: International Epidemiological Association's World Congress of Epidemiology. 2021. Sep. Online [Oral]
7. Ota M, Ito Y, Taniguchi K, Hori M, Katanoda K, Uchiyama K, Matsuda T: Trends in patterns of treatment and survival of colorectal cancer patients using population-based cancer registry data in Japan: 1995-2015. In: 第 80 回日本癌学会学術総会: 2021/10/2 2021; 2021.
8. 太田将仁, 伊藤ゆり, 渡邊ともね, 市瀬雄一, 山元遥子, 力武諒子, 松木明, 新野真理子, 坂根純奈, 東尚弘, 若尾文彦: 院内がん登録・DPC・現況報告からみるがん診療連携拠点病院における標準治療実施の現状. In: 第 32 回日本疫学会学術総会: 2022/1/26-28 2022; 東京/ハイブリット; 2022: OD-074[口演].
9. 片岡葵, 太田将仁, 谷口高平, 小村和正, 伊藤ゆり: がん登録と生体試料のレコードリンクージデータによる大腸がんの臨床・疫学研究に関するシステムティックレビュー. In: 日本がん登録協議会第 30 回学術集会: 6 月 2021; オンライン; 2021: (オンライン) [口演].
10. 太田将仁, 新城安彦, 松本吉史, 伊藤ゆり, 東尚弘: がん診療連携拠点病院現況報告における院内がん登録の活用に関する検討. In: 日本がん登録協議会第 30 回学術集会: 6 月 2021; オンライン; 2021: O2-01[口演].
11. 片岡葵, 福井敬祐, 佐藤倫治, 西岡大輔, 菊池宏幸, 井上茂, 近藤尚己, 中谷友樹, 伊藤ゆり: 人口規模・社会経済状況を考慮した健康寿命の都道府県内格差の計測. In: 第 32 回日本疫学会学術総会: 2022/1 月 2022; オンライン; 2022: O-012[口演].

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

<文献>

1. Dahabreh I, Trikalinos T, Balk E, Wong J: **Guidance for the Conduct and Reporting of Modeling and Simulation Studies in the Context of Health Technology Assessment. Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews. (Prepared by the Tufts Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055-I).** In: *AHRQ Publication.* vol. No. 16(17)-EHC025-EF; 2016.
2. Monks T, Currie CSM, Onggo BS, Robinson S, Kunc M, Taylor SJE: **Strengthening the reporting of empirical simulation studies: Introducing the STRESS guidelines.** *Journal of Simulation* 2019, **13**(1):55-67.
3. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS: **Calibration methods used in cancer simulation models and suggested reporting guidelines.** *Pharmacoeconomics* 2009, **27**(7):533-545.
4. Cheng A, Kessler D, Mackinnon R, Chang TP, Nadkarni VM, Hunt EA, Duval-Arnould J, Lin Y, Cook DA, Pusic M *et al*: **Reporting guidelines for health care simulation research: extensions to the CONSORT and STROBE statements.** *Advances in Simulation* 2016, **1**(1):25.

表1. モデリングとシミュレーションの優れた実践のための原則(文献[1]Table 2)

<p>The research question, modeling goals, and the scope of the model should be clearly defined. リサーチとクエスチョン、モデリングのゴール、モデルのカバーする範囲が明確に定義されていること。</p> <p>The model structure and assumptions should be explicated and justified. モデルの構造及び仮定が説明され、正当化されていること。</p> <p>Model components and the relationships between them should be defined. The chosen relationships between model components should be justified. モデルの構成要素およびそれらの関係性が定義されていること。また、選択されたモデルの構成要素の関係性について正当化されていること。</p> <p>The model should be informed by data. Data selection, analysis, and interpretation should be aligned with the research question and the model's scope; data sources should be described. モデルはデータから情報を得ていること。データの選択、分析、解釈は研究課題及びモデルの範囲と一致させるべきであり、データソースは説明されるべきである。</p> <p>The model should reflect uncertainty in inputs. モデルは入力データの不確実性を反映したものでなければならない。</p> <p>Sensitivity analyses (to assess the influence of model inputs) and stability analyses (to evaluate the impact of modeling decisions) should be undertaken and reported. (モデルに入力したデータの影響を評価するための)感度分析や(モデルを決定した際の影響を評価するための)安定性分析を実施し、報告すべきである。</p> <p>Models should be assessed for their ability to address the research question within the stated scope. モデルは、定められた範囲内で研究課題を解決する能力を評価されるべきである。</p> <p>Modeling methods should be transparent. Adequate details about the structure, data, and assessment methods should be reported so that the modeling process is replicable. モデリングの方法は透明でなければならない。モデル化のプロセスが再現できるように、構造、データ及び評価方法に関する十分な詳細が報告されるべきである。</p>
--

表2. 医療技術評価の文脈におけるモデリングとシミュレーションに関するGood Practiceの推奨事項（文献[1]）

概念化と構造

1. 研究課題とモデル化の目標を明示する。研究課題を解決するためにモデリングを使用することを決定した理由を説明し、正当化する。数理モデルの開発を導くために概念モデルを使用する。
2. リサーチクエストと関連するステークホルダーに応じて観点を選択する。先験的に好ましいモデリングの観点はない。
3. リサーチクエストとモデリングの視点に矛盾しないように、モデル範囲を特定する。モデル範囲を記述し、正当化する。
4. リサーチクエスト、モデルの範囲、モデリングの視点に対応するように、数理モデルの構造を特定し、実装する。選択した数学的構造の根拠を示し、構造上の仮定と計算上の近似を説明し、正当化する。
5. リサーチクエストとモデルの適用範囲に関連するすべての介入策を比較できるようにする。
6. 関連するすべての結果を十分に評価できるように、十分に長い時間軸を使用する。
7. 時間、空間的位置、エージェント間の相互作用、健康状態をどのように扱うかを決定する際には、モデル化された現象の性質と代替選択の利便性（およびそれに関連する近似誤差）を考慮すること。
8. 研究課題とモデル範囲に基づいて、目標とする複雑さ（または単純化）のレベルを決定する。最初はより単純なモデルを構築し、徐々に複雑さを増していくことが望ましい場合が多い。

データ

1. データを特定し、分析するための方法を説明する。リサーチクエストとモデルのスコープと構造に基づいて、データを選択する。すべてのデータソースを明確に報告し、明確な参考文献を提供する。モデルの入力値は、疫学的・統計学的な原則に従って求める。モデルパラメータのデータソースを選択する際には、「ベストエビデンスアプローチ」を用いる。影響力のあるパラメータについては、システムティックレビューの手法を用いて推定値を得る。
2. モデルパラメータの値を推定する際に、利用可能なエビデンスの偏りリスクを評価し、偏りの原因を考慮する。
3. 専門家の意見とそれに関連する不確実性を定量化するために、正式な抽出方法を使用する。適切な方法を用いて、異なる結果に対する選好を定量化する。
4. 観測されたデータを超えて外挿し、様々なデータソースから共通の（目標とする）設定に情報を伝達するために必要な仮定を説明し、正当化する。これらの仮定は安定性解析と感度解析に供される。
5. 統計解析では、不均質性を考慮する。
6. 入力から出力に不確実性を伝播させるモデリング手法を使用する。

モデルの評価と整合性

1. 指定されたモデリング目標に関してモデルを評価する。
2. モデルの検証：モデルの論理と実装におけるエラーを予期し、検出し、修正する。
3. Face Validation: 研究課題の専門家を招き、モデルの構造と出力をレビューしてもらい、それらが彼らの期待値と整合しているかどうかを判断してもらおう。直感に反するモデル結果を検証し、記述し、説明する。
外部バリデーション及び予測的バリデーション：
4. モデルの出力とモデルの基礎となったデータとの間の整合性を評価する。
5. モデルの妥当性を評価する目的だけのために、モデル開発のためのデータを使用保留としない。
6. 研究課題とモデリングの目標に基づいて、モデルを評価するために将来の観測値を使用することが適切であるかどうかを決定する。
7. 新しいデータが入手可能になり、新しい介入方法が追加され、調査した現象に対する理解が深まった場合には、モデルを更新する。
8. モデルの相互検証：同じ研究課題を扱ったモデルがある場合は、その結果を新しいモデルと比較し、矛盾があれば説明する。

結果の解釈と報告

1. モデルの構造、計算の実装、データについて透明性を確保する。結果を明確にし、利用者のニーズに応える形で報告する。
2. モデル出力の不確実性を伝える方法で結果を解釈し、報告する。
3. 潜在的な利益相反を完全に開示する。

表3. シミュレーション研究の報告に含めるべき項目（文献[2]STRESSガイドラインTable 3より）

章	節番号	チェックリストアイテム
1. 目的	1.1	モデルの目的 研究が目指していることを明確に示す
	1.2	モデルの出力 結果として出力される具体的な情報（例：平均待ち時間など）
	1.3	実験のねらい モデルの実行により得られる実験の目的
2. ロジック	2.1	ベースモデルの概要ダイアグラム 図を用いてシミュレーションのダイアグラムを示す
	2.2	ベースモデルのロジック
	2.3	シナリオロジック
	2.4	アルゴリズム
	2.5	構成要素（文献[2]Table 4に詳細） DESモデル：entities, activities, resources, queues ABSモデル：environment, agents, topology, interaction SDモデル：stocks, flows, feedback loops
3. データ	3.1	データソース
	3.2	入力パラメータ
	3.3	前処理
	3.4	仮定
4. 実験	4.1	初期化：モデルの初期化方法
	4.2	実行の長さ
	4.3	推定アプローチ
5. 実装	5.1	ソフトウェアまたはプログラミング言語
	5.2	無作為抽出 確率モデルを使用する場合、無作為抽出のアルゴリズムを報告
	5.3	モデル実行 モデル内でのシミュレーションした時間の進行についてを記載。 例えば、SDでは時間ステップ間隔や積分方法、DESではイベント処理メカニズム（例：Three Phase）、ABSでは時間ステップやイベント処理について言及する。
	5.4	システムの特長 実行したハードウェアなどの環境
6. コードアクセス	6.1	コンピュータモデル共有の声明 他の研究者によるモデルの利用可能性に関する言及。 例：リクエストに応じて利用可能やオープンリポジトリのリンク

表4. キャリブレーション報告チェックリスト (文献3, Figure2より)

1) ターゲットデータ

- ソースデータに関する記載
 - 調査またはレジストリデータ _____
 - 観察研究 _____
 - 臨床試験 _____
 - その他 _____
- *データは複数年または年齢かどうか?
 - はい いいえ
- 詳細 _____
- 対応するモデルのアウトプット _____
- 参考文献 _____

2) 探索アルゴリズム

- アルゴリズムに関する記載や特定
 - グリッド _____
 - ランダム _____
 - 直接 _____
 - 試行錯誤 _____
 - その他 _____
- 複数のターゲットが使われている場合にはどのようにそれらをFittingしたか
 - 同時 連続的に その他
- 詳細 _____
- 対応するモデルのアウトプット _____
- 参考文献 _____

3) 適合度指標 (Goodness of Fit: GOF) アルゴリズム

- 記載された内容
 - 絶対的距離 _____
 - 相対的距離 _____
 - 尤度に基づく _____
 - 視覚的 _____
 - その他 _____
- 複数のターゲットが使われている場合には総合的スコアが計測されたか
 - なし 総和 重み付き平均 その他
- 詳細 _____
- 参考文献 _____

4) 許容基準 (Acceptance Criteria)

- 記載された内容
 - 統計的有意性 _____
 - 所与のGOFの限界点 _____
 - 視覚的評価 _____
 - その他 _____
- 許容基準において、ターゲットデータの不確実性は考慮されたか
 - はい いいえ
- 詳細 _____
- 許容基準は複数パラメータセットを許容しているか
 - はい いいえ
- 詳細 _____

5) 停止基準 (Stopping Rule)

- 記載された内容 _____

6) モデルの妥当性 (Validation)

- モデルの妥当性は評価されたか
 - はい いいえ
- 詳細 _____
- モデルの妥当性を評価する方法は提供されたか
 - はい いいえ

詳細

- 妥当性評価をしたデータに関する記載
 調査またはレジストリデータ _____
 観察研究 _____
 臨床試験 _____
 その他 _____
- *妥当性評価に用いたデータはキャリブレーションに使われたデータと独立か
 はい いいえ
- 参考文献

7) キャリブレーション手法の詳細の記載の入手可能性

- 公表された文献 _____
- Webページ _____
- テクニカルアペンディックス _____
- その他 _____