

医薬特別セッション

「医薬品開発におけるモデル解析およびモデル診断」

オーガナイザー 笠井 英史（株式会社ベルシステム24 医薬関連サービス本部）

近年、欧米を中心として統計モデルに基づいた医薬品開発（model-based drug development、MBDD）のアプローチが急速に広まりつつある。MBDD においては、まず、臨床試験（時には非臨床試験）の各段階において得られるデータに基づいて統計モデルを構築し、次に、そのモデルを用いたシミュレーションによって次相の試験デザインを検討する。時には、試験を実施する／しない、言い換えると、その化合物の開発を進める／中止する、の決定のための情報を与えることも目的としている。さらに、統計モデルを用いたシミュレーションは、医薬品開発の段階にとどまらず、製造販売後においても医薬品の最適な用法用量を探索する手法としても活用されている。

このように、医薬品開発の分野においても統計モデルの重要性が増している。そこで、構築した統計モデルが現実を必要十分に適切に再現しているか、かつ、将来のデータを必要十分な精度で予測できるか、が重要となってくる。

さて、ここで、対象とするモデルが線形の範囲内にとどまるならば話はまだ簡単である。残差診断の方法、予測区間の構築、等、モデルを評価するための道具はほぼ完備されている。

一方、MBDD において用いられるモデルは、母集団薬物動態モデルに代表されるように、非線形混合効果モデルであることがまれでない。その際、残差診断に用いることのできる適当な残差（モデルが妥当ならば独立に既知の分布に従うことが期待される残差）は最近まで知られていなかった。また、予測区間を構築するとしてもその区間がそもそも名目の信頼度を満たしているかが不明であった。

しかし最近、性質のよい標準化残差をモンテカルロ・シミュレーションによって算出する手法が提案された。本セッションではそれも含め、非線形混合効果モデルの残差診断にまつわる諸問題を紹介し議論したい。さらに、非線形混合効果モデルを用いた際の予測区間の性質についても若干の知見を紹介する。