

## 医薬特別セッション

### モデルに基づく医薬品開発と統計ソフトの活用

オーガナイザー 笠井 英史 (株式会社ベルシステム24)

近年、欧米を中心として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。

さて、ここでいう統計モデルとは比較的単純な線形回帰モデル、あるいはロジスティック回帰モデルのように医学統計分野で汎用されているものから、母集団薬物動態(population pharmacokinetics、PPK)解析で用いられる非線形混合効果モデルに至るまで、データおよび予測(シミュレーション)したい事象に応じた幅広い分野の定量的モデルをさしている。

ただ、本邦においては残念ながら海外ほどには MBDD は用いられていない。その原因は、(1) 産官学の協力体制が整っていない、(2) そもそもスキルを有するスタッフが不足している、(3) 「統計モデルによるシミュレーション」に対する不信感が根強くある、等が考えられる。ここでは(2) および (3) の問題を取り上げる。

まず、必要スキルを習得するための教育に関して頻繁に言われることは、適切な教科書(和書)がないことである。統計の基本的な考え方が書かれた書物あるいは「クックブック」は多数上梓されているが、例えば、PPK 解析の背景となる非線形混合効果モデル解析の理論および応用に関する教科書は見当たらない。一方、洋書ならば Pinheiro & Bates による "Mixed-Effects Models in S and S-PLUS" (Springer、2000)という理論と実用両面に優れたテキストが知られている。我々は有志で本書の翻訳を進めてきており、まもなくの出版を予定している。この訳書が日本の MBDD の底上げに寄与できることを願っている。

一方、モデル解析結果、あるいはそれによるシミュレーションに対する不信感に関しては、過去には確かに臨床の現実をあまり考慮しない結果が提示されてきたのも事実であり、その不信感に同意できるところもある。この疑念を払拭するためには、モデルの信頼性を客観的に示す努力を続けることが必須であろう。その際、解析結果を適切に要約し、また、モデルの予測性、あるいは弱点を残差プロット等によって図示することが有用である。さらに、MBDD において解析担当者は、モデル解析をし、その結果

を得ることだけでなく、わかりやすく解析非専門家に伝え、議論するスキルも求められる。

本セッションにおいては MBDD アプローチを紹介すると共に、それに関連する統計モデルのトピックスを取り上げ、議論する。また、"Mixed-Effects Models in S and S-PLUS" の翻訳プロジェクトからも話題を提供する。