

Innovation **革新**

停滞 Stagnation

新しい医療製品への
クリティカル・パスにおける
課題と好機^{*}

*Challenge and Opportunity
on the Critical Path
to New Medical
Products*

アメリカ合衆国 厚生省(DHHS)
連邦食品医薬品局(FDA)
2004年3月

*U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
March 2004*

訳 西川 昭子 麻原麻衣子 村山 敏典 福島 雅典
財先端医療振興財団臨床研究情報センター

*本翻訳は、FDAのウェブページに公開された全文を訳出したものであり、翻訳掲載についてFDAの許諾を必用としない。なお、原文に「本レポートは2004年3月16日に公開した版に置き換えて、生物製剤ライセンスと新規分子種類についての同年度のデータを反映した図2の改訂版を含み、少々の編集上の修正を加えたものである。」とあり、本翻訳はこの修正を反映している。

革新か停滞か？

目 次

要旨

序

革新か停滞か？

クリティカル・パスを協議する

クリティカル・パスに沿った科学的および技術的な次元
より良い製品開発ツールキットが早急に求められている

安全性を評価するツール

より良い安全ツールキットに向けて

正しい安全性標準に到達する

医療の実用性を実証するためのツール

より良い有効性ツールキットに向けて

正しい有効性標準に到達する

規格化と製造のためのツール

より良い製造ツールキットに向けて

正しい製造標準に到達する

パスの今後

オーファン助成プログラム

次の段階

図表リスト

図 1 生物医学研究経費における 10 年間の傾向

図 2 主な医薬品と生物製剤の FDA への提出における 10 年間の傾向

図 3 成功した化合物での投資の上昇

図 4 医療製品開発のクリティカル・パス

図 5 製品開発のための研究支援

図 6 クリティカル・パスの三つの次元における作業

図 7 医薬品開発中の産業界と FDA の相互作用

図 8 FDA 製品審査過程における、問題の同定と解決

表 1 クリティカル・パスの三つの次元

要 旨

この報告書は、新医薬品の研究開発から供給に至る問題(*pipeline problem*),つまり、患者に到達する革新的な治療法の開発が期待されたほど加速されず、最近停滞しているという問題に対する食品医薬品局(FDA)の分析の結果を提供するものである。

生物医学における今日の革命は、重い病気の予防、治療、治癒に対する新しい希望をもたらしている。しかし、最近の新しい基礎科学の発見の多くは、患者に対して、より効果的で、手頃で、しかも安全な医療製品を速やかにもたらしていないという懸念が増大している。これは、最近の医療製品の¹⁾の開発パスが、ますます厳しく、非効率的で、しかも経費がかかるものとなってきているためである。この数年の間、FDAに提出された新しい医薬品や生物製剤の申請は、かなり減少している。また、革新的な医療機器の申請も減少している。対照的に、製品の開発費は、この10年間で高騰している。経費の上昇のため、開発者はしばしば潜在的に高い市場利益が見込まれる製品に、彼らの企業努力を集中している。重要な公衆衛生ニーズ(例えば、反テロリズム)、あまり一般的でない疾患、流行している第三世界の疾患、予防適応、または個人に合わせた治療を対象とする製品の開発は、益々厳しくなっている。事実、上昇する保健医療費に関しては、国家がどのように、既存の治療に対してさえ支払い続けることができるか、という問題が存在している。医療製品開発の経費、および困難さが増加しつづけるのであれば、革新は停滞または衰退し続け、生物医学的な革命は、よりよい健康という約束を果たすことはないかもしれない。

問題は何か? FDAの見方によれば、医療製品開発に対して求められている応用科学は、基礎科学におけるすばらしい進歩に追いついていない。新しい科学は、技術発見過程を加速させている同じ方法で、技術開発過程を導くのに使用されているわけではない。医療技術において、性能は製品の安全性と有効性に関して測られる。より早い時期に、より確実に、しかもより低い経費で、新製品の安全性および有効性がいかに実証できるかに関して、基礎的によりよい答えを得る新しいツールを作るための、充分な応用科学の仕事がなされているわけではない。多くの場合、開発者はこの世紀の候補を評価するのに、前の世紀のツールと概念を使用する以外に選択肢は残されていない。結果として、臨床試験に入る試験製品の大部分は失敗する。しばしば、製品開発プログラムは、莫大な時間と資材の投資の後、中止されなければならない。この高い失敗率が経費を押し上げ、開発者は増加している経費のかかる失敗品の代償として、減少している成功品から利益を使用することを強いられている。最後に、厄介な評価方法への最近の依存が主な理由で、成功する候補でさえも、市場への道は遠く、経費がかかり、非効率である。

新しい製品開発ツールキットが、...クリティカル・パスに沿って、予測可能性および効率性を改善するために、至急必要とされている

新しい製品開発ツールキット 動物またはコンピュータベースの予測モデル、安全性と有効性に対するバイオマーカー、および新しい臨床評価技術のような、強力な新しい科学的で技術的な方法を含んでいる が、研究室の概念から製品までのクリティカル・パスに沿って、予測可能性および効率性を改善するために、至急必要とされている。われわれは、これらの難問に取り組むため 基礎発見が、新しくてよりよい医療に変わることを確実にするため、最上の製品開発科学を必要とする。われわれは、医療技術を開発するために、よりよいツールを作るのに必要な努力をすべきである。そして、われわれは、単に生物医学的研究からの考えではなく、患者に対する経路への、信頼できる洞察に基づいて構築されている知識基盤を必要とする。

¹⁾ 医療製品という用語は、医薬品と生物製剤とともに医療機器を含む。

医療製品開発過程はもはや、基礎科学的な革新に追いつくことができない。新しい生物医学を医療製品開発に適用するための共同の努力のみが、クリティカル・パスの近代化の成功につながるだろう。

大学、政府、および産業界の多くの優れた科学者は、これらの難問に取り組んでおり、最近では多くの成功を収めている。しかし、その事實は、この開発作業ベースが、製品の発見における急激な進歩に追いつけないという問題を残している。その結果は、発見と製品開発過程 新しい研究室での発見を、安全で効果的な治療へと変えることに関係する各段階 の間の技術的な切断である。

われわれFDAは、進行している開発科学における単なる1つの参加者にすぎないが、担うべき重要な役割を課せられている。FDAの標準は開発プログラムを導くためにしばしば使用されるので、われわれは、安全で効果的な新しい治療法の効率的な開発を促進する目標とともに、われわれの標準設定過程が最高の科学によって情報提供されることを保証する必要がある。

FDAは、開発における難問を同定し易いように独自に位置付けられているため、われわれは、開発中の解決策に関して、より大きな科学団体とともに仕事を進めていく必要がある。公衆衛生を促進し保護するために、議会によって方向づけられているので、FDAは、安全で効果的な医学革新が、患者にとって利用可能なものとなることを保証する責任がある²。規制当局の一部として、FDAは、製品標準を設定する利用可能な科学的な知識を使用する必要がある。臨床試験中、FDAの科学者は安全性、有効性、製品の品質に関して、新たなデータの継続的な検査を行う。当局の審査官は、製品開発中に起こる失敗、停滞、障壁、および見逃された好機と同様に、臨床試験中の完全な一連の成功と最良の実践を目の当たりにする。重要な問題が開発過程で生じる、または共通の問題が再発する場合、FDAの科学者は、科学団体の注意を喚起したり、関連研究を遂行したり、または共同研究を行ったりしてそれらと取り組む。そのような作業の例として、当局はよく、開発領域における最良の実践を要約し、特定の問題またはトピックへの、FDAの見解を共有した公的に利用できる指導文書を作成する。スポンサーは、指導文書を利用すると、治療的ニーズのある領域における開発と革新を助成し、マーケティング適用の初期の成功の機会を改善し、そして、患者に対する安全で効果的な治療を得るのにかかる時間を短縮することができるということを報告する。しかし、さらに多くのことがなされる必要がある。

われわれが今日、目の当たりにしている製品開発問題は、部分的には、新世代の性能標準および予測ツールを作り上げる積極的で協力的な活動を通して、取り組まれる可能性がある。新しいツールは新しい科学の革新に向けて調整され、動き、バイオインフォマティクス、ゲノミクス、画像技術、および材料科学のような、科学における最近の進歩によってもたらされた知識に立脚することになる。

FDAは、(1) 最も差し迫った開発問題や(2) 急速な改善、および公衆衛生の利益に対する最大の好機を提供する領域を、同定し優先するイニシアチブを計画している。これは、クリティカル・パスと平行する3つすべての次元 安全性の評価、医学的実用性の評価、および製品工業化 に対してなされるであろう。われわれがこの活動において、関係しているすべての投資家から援助を得ることは重要である。われわれは、協働でクリティカル・パス好機一覧表を作成することによって、最も重要な問題を同定するだろう。同時にFDAは、われわれが最も重要な問題に関して作業を進めていることや、キー・プロジェクトへのわれわれの支援の強化を確実にするために、その内部の活動に再び焦点を合わせるだろう。

FDAは、最も差し迫った開発問題や...急速な改善に対する最大の好機を同定し優先するイニシアチブを計画している

² <http://www.fda.gov/opacom/hpview.html> を参照のこと。

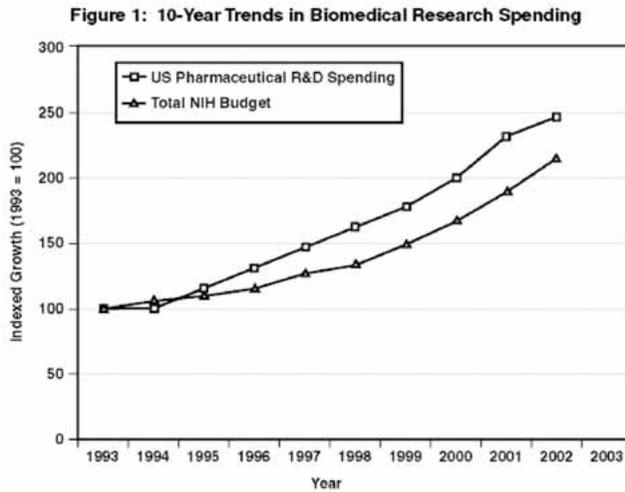
これらの難問に焦点を合わせた科学研究を通して、われわれは患者に対して、新しくより良い治療を得るための過程を改善することができる。新しい医学の技術突破に対してだけでなく、新しい治療を開発するための技術突破的なツールに対しても、研究を方向づけることは、患者に、新しい治療に対してよりタイムリーで、手頃で、予測可能なアクセスを提供することにおいて、必要不可欠な段階である。われわれは、政府、大学、および民間企業間の効果的な協力を通じて、これらの目的が達せられることを確信している。

序

米国の食品医薬品局（FDA）の使命の一部は、人間および動物用医薬品、生物製剤、および医療機器の安全性、有効性、および安全保障を確かなものとすることによって、公衆衛生を保護することである。FDAはまた、医療製品をより効果的で、安全で、手頃にする革新の促進を助けることによって、そして一般市民が、健康改善のために医療製品を使用するのに必要な、正確な、科学に基づく情報を得ることを助けることによって、公衆衛生を推進することにも責任がある。

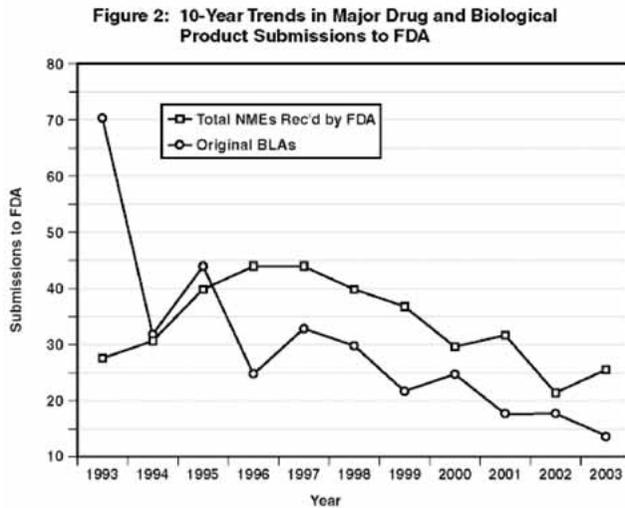
その使命に沿って、FDAは、基礎発見を患者が利用可能な市場に移転することにおける危機の増大に取り組むために、この報告書を発行している。この報告書は、どのように危機が起こったかを評価し、進むべき道を提供する。このことはクリティカル・パスを改善し、将来の活動に対する好機を議論する当局の努力の例を強調する。最後に、この報告書は、鍵となる問題を同定し、目標とされる解決を生み出すために、産業界、大学およびFDAの共同の努力を求める。

図 1 生物医学研究経費における 10 年間の傾向



図は、NIH 予算（米国政府の予算、付録、財政年度 1993 年から 2003 年）、および製薬会社の研究と開発（R&D）投資（PAREXEL 製薬会社 R&D 統計資料集 2002/2003）によって反映されている、生物医学研究経費における 10 年の傾向を表している。

図 2 主な医薬品と生物製剤の FDA への提出における 10 年間の傾向



図は、新規分子種類（NMEs） 新しい種類の化学構造をもつ医薬品 の提出数と、過去 10 年間におよび FDA への生物製剤ライセンスの申請数を表している。同様の傾向が、世界的に規制当局で観測されている。

革新か停滞か？

新しい医療製品へのクリティカル・パスにおける課題と好機

4年前のヒトゲノムの解読は、生物医学研究(図1)における継続的な投資によって作り出された、疾患の予防と治療における新しい時代への、広範囲に及ぶ希望をもたらした。しかし、その新しい時代はまだやって来てはいない。それどころか、2000年は、世界中の規制当局に対して、新薬³と生物製剤の申請において、停滞の始まりを記録した(図2)。革新的な医療機器の申請も、最近では停滞している⁴。これは新製品がほとんど認可されず、患者が利用できないということの意味している。基本的な生物医学知識が指数的に増えてきているまさにこの時に、実験室での発見とベッドサイドへの応用の間のギャップは拡大しているようである。基礎研究の進歩 - 多くの待ち望まれている新たな治療 - について期待された結果を患者にもたらす能力について、大きな懸念が存在している。すなわち、疾患に対する医療製品と新たな治療における進歩に対する期待は、決して具体化されることはないかもしれないという懸念が存在している。

新薬を市場にもち込む現在の経費は、8～17億ドルにも上ると見積もられているが⁵、革新的でリスクの高い医薬品、または一般的でない疾患や主に貧しい人々を悩ませる疾患に関する治療法における投資に対して、大きな障壁になっている。抗生物質などのような公衆衛生の目的に重要な領域の製品開発は、過去10年間でかなり遅れている。人工臓器の候補、生体工学で作られた組織、および他の新しい種類のデバイスの開発者は、重大な問題と不明確さに直面する。多くの予防療法(例えば、癌の化学的予防のいくつかのタイプ)の開発に対する実行可能な経路は、解明されていない。

最近の基礎科学の業績により、人間の健康においてかなりの利益が見込まれるが、これらの潜在的利益は、現在の開発過程で失敗した製品の高い経費とリスク、および患者に到達する成功した製品の数の減少によって測られる低い生産性によって脅かされている。しばしば開発者は、今世紀の進歩を評価するのに、前世紀のツールを当てにすることを強いられる。そして、この状況は改善しているようには思われない。最近のデータによると、新薬の販売を始めるのに必要な投資が、過去5年間で55パーセント上昇していることを示唆している(図3)。少数の治療を開発する経費が上昇しているのと同時に、医薬品、バイオテクノロジー、および医療機器の生産性は低下しているように思われる。

生物医科学がその見込みに到達することを願うのであれば、科学的な創造性と活動は、効率的で、予測可能で、強固な開発経路の明白なゴールを設定して、医療製品開発過程自体を改善することに焦点を合わせ、患者に安全で、効果的で、利用可能な製品をもたらす必要がある。われわれは、科学的な発見から患者に至る重要な開発経路を近代化しなければならない(図4)。

基礎的な生物医学知識と臨床応用の間の拡大するギャップに対応して、政府と学術団体は様々なイニシアチブを取ってきた。基礎的な生物医学研究への何十年間もの投資

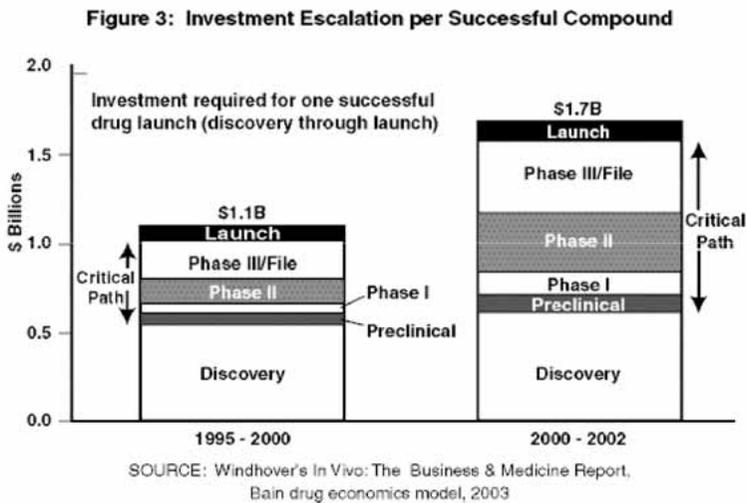
³ この文書の目的に対して、*新規の*、または*新しい*という用語は、当局にこれまで提出されていないタイプの医療製品(例えば、新規分子種類 - NME)の申請のことを指している。

⁴ <http://www.fda.gov/cdrh/consumer/mda/index.html> を参照のこと。

⁵ Tufts Center for the Study of Drug Development, *Backgrounder: How New Drugs Move Through the Development and Approval process*, Boston: November 2001, and Gilbert J, P Henske, and A Singh, "Rebuilding Big Pharma's Business Model," *In Vivo, the Business & Medicine Report*, Windhover Information, Vol.21, No.10, November 2003.

しばしば開発者は、今世紀の進歩を評価するのに、前世紀のツールを当てにすることを強いられる。

図3 成功した化合物での投資の上昇



図は、2つの期間において成功した医薬品の「販売開始」(すなわち、市販)に必要な総投資の一つの見積りを表す。最近の経費の上昇の大部分は、発見と販売開始の間の「クリティカル・パス」開発段階に起因する。

図4 医療製品開発のクリティカル・パス

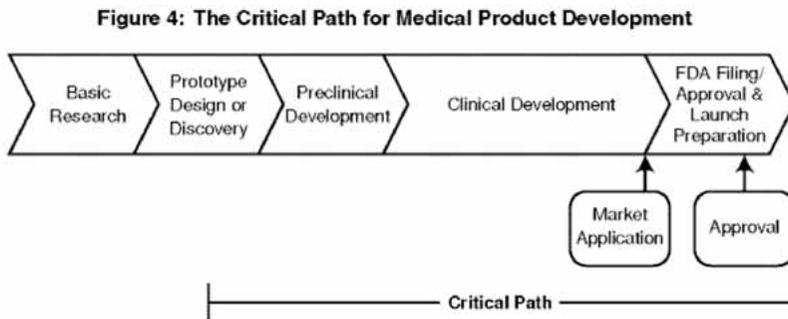


図4は、医薬品、生物製剤、および医療機器の開発過程を含む、理想的な「クリティカル・パス」を表す。左端で基礎科学研究から出てくる考えは、評価過程(プロトタイプのデザイン、または発見)に入る。医薬品の開発における「発見」の過程では、特定の望まれる生物学的活性を持つ分子を選択、または創造しようとする。医療機器の開発は一般に、医薬品開発よりもはるかに反復的なもので、プロトタイプはしばしば既存の技術に基づいて構築される。

クリティカル・パスは、候補化合物が開発のために選択された時に始まる。次いで、それらは、パスに沿って左から右へ進むにつれて、一連の連続的にさらに厳格な評価段階を進行する。前臨床開発に入っている候補のうちわずかのパーセンテージが、市販段階まで生き残る。

の後、焦点はトランスレーショナル・リサーチ - 「治療法の開発を加速する」(すなわち、基礎発見を、より効率的に臨床に移行させる)⁶ ことに方向づけられた、集学的な科学活動 - を含んで広がっている。注目に値するのは、以下の通りである。

- ・ 2003年9月に発表された国立衛生研究所(NIH)ロードマップ。これは、「実験室からベッドサイドまでの研究上の諸発見の動きを速める」ために意図された、一連のイニシアチブである⁷。
- ・ 国立がん研究所(NCI)の研究英知の特化されたプログラム(SPOREs)⁸
- ・ MdBIO, メリーランドでの生物科学の成長を支援する私設の非営利企業⁹
- ・ 欧州癌治療研究機構(EORTC)は、トランスレーショナル・リサーチを、すべての癌臨床試験の一部にすることを明らかにした¹⁰。
- ・ 英国政府は、英国でトランスレーショナル・リサーチを促進し、強化するために、National Translational Cancer Research Network を発表した¹¹。

ネットワークの一部にだけ大規模な投資をしても、他のリンクが同様に強化されない場合、少なくとも部分的に浪費されるだろう

製品開発に必要ではあるが、これらのトランスレーショナル・リサーチの活動は、下流の開発で生じた関心事へ焦点を合わせ続けていかなければ、期待される結果をもたらすことはないだろう。あるグループが観察しているように、「ネットワークの一部にだけ大規模な投資をしても、他のリンクが同様に強化されない場合、少なくとも部分的に浪費されるだろう」¹²。基礎研究およびトランスレーショナル・リサーチを補う、第3のタイプの科学研究が至急必要とされており、これは医療製品開発過程 - 研究室のプロトタイプを選択から、患者に対して効果的な治療の供給に至るために取られる必要のある様々な段階 - に対する新しいツールと概念を提供することに焦点を合わせる。われわれは、このスキームが製品開発を成功させるクリティカル・パスを直接支援するので、この非常に注目されている実際的な研究を、クリティカル・パス・リサーチと呼ぶ(図5)。

クリティカル・パスを協議する

医学的な進歩が患者に到達することを実現するためには、製品開発者は、発見またはデザイン概念から商業マーケティングにまで至る、多次元のクリティカル・パスに沿ってうまく進める必要がある。

最近では、この経路の顕著な特色は、いかなる点においても、新しい種類の候補に関して決定的な成功を予測することの難しさである。例えば、第1相試験に入っている新しい薬効のある化合物はしばしば、前臨床スクリーニングや評価の10年間の上向きの頂点を表しているが、市場に達しているのはわずか8%であると見積もられる。これ

⁶ Finkelstein R, T Miller, and R Baughman, "The Challenge of Translational Research - A Perspective from the NINDS," *Nature Neuroscience*, Vol.5(Supplement), November 2002.

⁷ <http://nihroadmap.nih.gov/overview.asp> を参照のこと。

⁸ http://spores.nci.nih.gov/applicants/guidelines/guidelines_full.html#1b を参照のこと。

⁹ <http://www.mdbio.org> を参照のこと。

¹⁰ Eggermont A and H Newell, "Translational Research in Clinical Trials: The Only Way Forward," *European Journal of Cancer*, Vol.37, November 2001.

またEORTCも2002年10月にTranslational Research Advisory Committeeを設立し、EORTCで実施されているトランスレーショナル・リサーチ・プロジェクトを支援し助言を行っている。

¹¹ Rowett, L, "U.K. Initiative to Boost Translational Research," *Journal of the National Cancer Institute*, Vol.94, No.10, May 15, 2002.

¹² Baumann M, SM Bentzen, W Doerr, MC Joiner, M Saunders, et al., "The Translational Research Chain: Is It Delivering the Goods?," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol 49, No.2, February 1, 2001.

図5 製品開発のための研究支援

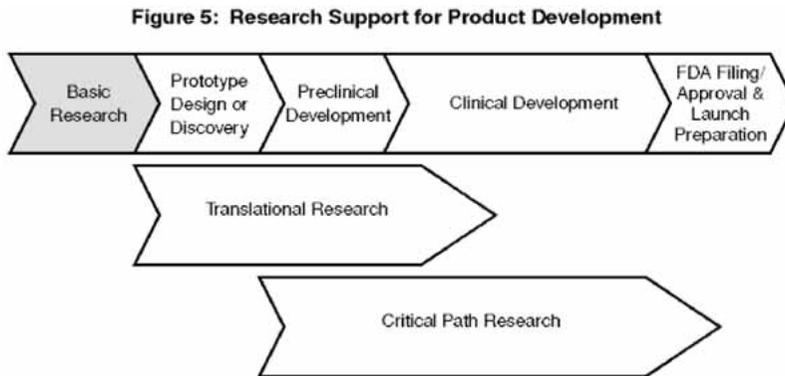


図5は、異なったタイプの研究がどのように製品開発過程を支援するかを表している。基礎研究は、生物学と疾患の過程の基礎的な理解に方向づけられており、トランスレーショナル・リサーチやクリティカル・パス・リサーチと同様に、製品開発に対する基盤を提供する。トランスレーショナル・リサーチは、基礎発見を概念から臨床的な評価へ移すことに関係しており、しばしば特異的な疾患の実体、または治療法の概念に焦点が合わせられる。クリティカル・パス・リサーチは、新しい評価ツールを確立することによって、製品開発過程それ自体を改善するように方向づけられている。

また、製品開発の臨床的な段階は、臨床研究インフラストラクチャーに依存する。NIHの「ロードマップ・イニシアチブ」の目的の1つは、このインフラストラクチャーを強化することである。

クリティカル・パス・リサーチのゴールは、開発過程自体をより効率的で、効果的で... 新しく... 科学的で技術的なツールを開発することである

は、約14%という歴史的な成功率から見ると、悪化している見通しを反映している¹³。すなわち、2000年の第1相試験に入っている医薬品は、1985年に第1相試験に入っているものより、市場に達する確率が低かったということである¹⁴。最近の生物医学研究のブレークスルーは、成功する候補を同定する能力を改善しているわけではない。

臨床における失敗の主な原因は、安全性の問題と有効性の欠如である。すなわち、ヒトを対象とする試験前、または臨床試験の早期段階で、これらの失敗を予測することができないと、経費が劇的に増加する¹⁵。例えば、医薬品に対して、臨床試験前の失敗の予測に関する10パーセントの改善は、薬物あたりの開発費において1億ドルを節約することを可能にした¹⁵。医療機器においては、技術革新に関する最近の能力は、患者における成績を評価する能力をしのいでおり、デザインと使用の間の長引く遅延をもたらしている。革新的すぎて立証されなかった技術に対して、個々の製品の成功の確率は非常に不確実であり、リスクも同様に高いと考えられる。全ての分野は、前の製品の失敗の結果として停滞する可能性がある。クリティカル・パス・リサーチのゴールは、開発過程自体をより効率的で、効果的で、しかも高い確率で患者のためになる安全な製品をもたらすようにする、新しく公的に利用可能な科学的で技術的なツール 検定、標準、コンピュータモデリング技法、バイオマーカー、および臨床試験のエンドポイントを含んでいる を開発することである。そのようなツールは、過程のより早い段階で、期待できない製品を同定することを容易にし、その結果、時間と資源の投資を減らし、患者が最大の期待を持てるような医療製品開発過程を促進するだろう。

クリティカル・パスに沿った科学のおよび技術的な次元

デバイス、医薬品、または生物製剤を仕事の対象とするかどうか 医療製品開発者は、科学的な革新から製品化までの、クリティカル・パス(次ページの表1)上の三つの決定的な科学的/技術的な次元を協議する必要がある。これらの三つの次元は互いに依存しており、何も成功は保証されていない。開発費の大部分は、これら三つの次元に起因している。

開発者は、最も早い段階から、各々の次元の間で相互作用を管理しなければならない。例えば、最初の次元 製品の安全性を確実にすること の考慮は、薬物の分子をデザインしたり、生物学的生産に対して、生産細胞系または対照菌株を選択したり、または、埋め込み医療機器の生体材料を選択する場合に、決定的である(次ページの図6) 製品の安全性を評価するのに使用されている伝統的なツール 動物毒性試験および人体研究からの結果 は、この何十年間ほとんど変化しておらず、最近の科学的な知識の進歩からはあまり利益を得ていない。製品の安全性をよりよく評価したり、予測したりできないと、臨床開発中、および、時には、マーケティング後の失敗につながる。

第2の次元、新製品の医学的な実用性を実証すること 実際には、人々に有益であることを示すこと は、最近の製品開発における数多くの失敗の鍵になっている。より良いツールが、開発過程でより効率的に早く成功する製品を同定し、差し迫って

¹³ Gilbert J,P Henske,and A Singh, " Rebuilding Big Pharma's Business Model, " *In Vivo, the Business & Medicine Report*, Windhover Information, Vol.21, No.10, November 2003.

¹⁴ Lloyd I, " New Technologies, Products in Development, and Attrition Rates: R&D Revolution Still Around the Corner, " in *PARAXEL'S Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2002/2003*.

¹⁵ Boston Consulting Group, " A Revolution in R&D: How Genomics and Genetics Will Affect Drug Development Costs and Times, " in *PARAXEL'S Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2002/2003*.

表1 クリティカル・パスの三つの次元

Table 1: Three Dimensions of the Critical Path

Dimension	Definition	Examples of Activities
Assessing Safety	Show that product is adequately safe for each stage of development	<ul style="list-style-type: none"> • Preclinical: show that product is safe enough for early human testing Eliminate products with safety problems early • Clinical: show that product is safe enough for commercial distribution
Demonstrating Medical Utility	Show that the product benefits people	<ul style="list-style-type: none"> • Preclinical: Select appropriate design (devices) or candidate (drugs) with high probability of effectiveness • Clinical: Show effectiveness in people
Industrialization	Go from lab concept or prototype to a manufacturable product	<ul style="list-style-type: none"> • Design a high-quality product <ul style="list-style-type: none"> - Physical design - Characterization - Specifications • Develop mass production capacity <ul style="list-style-type: none"> - Manufacturing scale-up - Quality control

この表は、科学的で技術的な次元に関係する。他のビジネス次元（例えば、資金調達、知的所有権の問題、マーケティング、および分配処理）は、この表の範囲外である。

図6 クリティカル・パスの三つの次元における作業

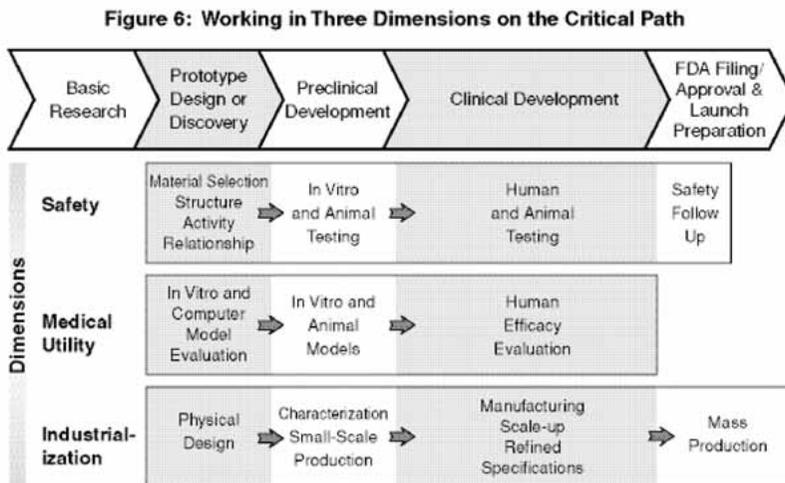


図6は、クリティカル・パスに沿った異なる点と次元において、うまく完了されなければならない活動の非常に一般化された記述である。これらの活動の多くが非常に複雑である。すべての産業はそれらの支援に充てられる。必ずしもすべての記述されている活動が、いずれの製品にも実行されるというわけではなく、多くの活動が簡素化のために省略されている。

いる失敗を排除するのに必要である。これは被験者を保護し、研究開発投資への利益を改善し、より早く必要な治療を患者にもたらずである。

現在の薬物発見の過程は(しばしば)臨床との関連性があまり理解されていない試験管内スクリーニング技術、および動物モデルに基づくことから、多くの著者が、基本的に有効性の高い確率をもつ候補を同定できない、という懸念を高めている^{16,17}。生理学と病態生理的過程の両方の現在の科学的な理解は、必要な還元主義(例えば、遺伝子、遺伝子発現、または経路レベルでの知識である)にあり、細胞、器官、または生命体の、体系生物学のレベルの知識を構成せず、そして確かに、特定の疾患の病態生理学の体系理解には達していない。人間の疾患のより体系的で動的な理解に達するのは、バイオインフォマティクスにおけるかなりの進歩と同様に、主要で追加的な科学的な努力を必要とするだろう。にもかかわらず、発見における進歩は続き¹⁸、候補が現れると、利用可能な最良のツールはそれらの評価に使用される必要がある。これは、関連している専門分野(例えば、生理学、薬理学、臨床薬理学)を強化して再建し、研究室と生命体の間の橋渡しをする方法を同定する作業を必要とし、安全性と利益の初期のマーカーを、患者における実際のアウトカムと関連づけるだろう。

さらに、全面的な開発に対する委託がなされる前に、ヒトにおける活性を確認しようとするより早い段階での「概念の実証(proof-of-concept)」試験において、より多くの関心が広がるということは十分ありそうである。FDAは、そのような研究を促進すべく活動している。

クリティカル・パスの最終的な次元は、工業化の過程 - 研究室の概念を大量生産が可能で、一貫性があり、十分な特徴を持つ医療製品に変えること - として記述することができる。成功した工業化に関係している難問は、科学団体で非常に過小評価されているが、複雑である。物理的なデザイン、特殊化、製造のスケールアップ、および品質管理における問題は、通常、開発プログラムを狂わせ、または遅らせ、患者に必要な治療が施されないままである。これらの問題はしばしば伝統的な製品より複雑であり、標準の評価ツールを欠いている新技術に対して律速段階となる。

より良い製品開発ツールキットが早急に求められている

固有の観点と経験基盤を持っているFDAの科学者にとって、より良い製品開発ツールキットが早急に求められていることは明確である。当局は、試験段階の医療製品に対して、すべての米国のヒトを対象とする試験と開発プログラムを監督する。その規制の役割の一部として、FDAは、開発に使用されている臨床的かつ技術的な標準を設定するために、科学団体と協働して作業している。製品開発の臨床的な段階の間、当局の科学者は製品の安全性、有効性、および品質データに関する継続的な審査を行う。販売申請段階では、医療製品スポンサーによって提出されたデータは、確立された科学的な標準に照らして評価される。FDAの科学者は、開発問題をめぐって、産業界および大学の科学者との頻繁なコミュニケーションを行う(図7)。当局の審査官は、一連の製品開発中に起こる失敗、停滞、障壁、および見逃された好機と同様に、成功とそれに関連した最良の実務を知る。さらに、製品試験、安全性の評価、および臨床試験に関するデータは、何百万ページものFDAファイルの中に格納される。FDAの審査官は、前承認開発過程の全体を監督する。この総体的観点から、FDAの審査官は、

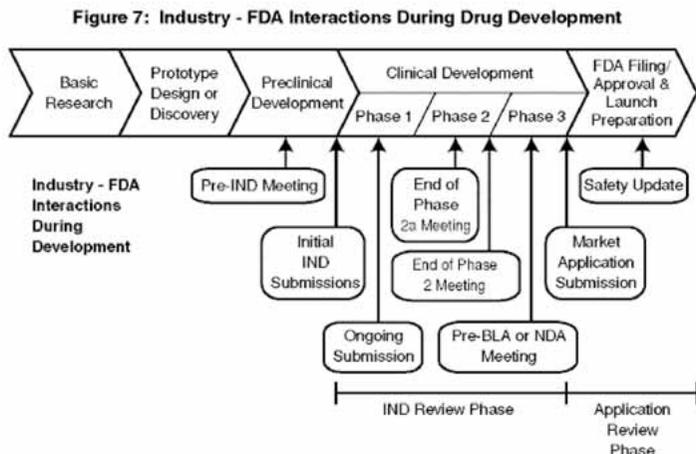
当局の審査官は...失敗...および見逃された好機...成功を知る

¹⁶ Duyk G, "Attrition and Translation," *Science*, Vol.302, October 24, 2003.

¹⁷ Horrobin DF, "Modern Biomedical Research: An Internally Self-Consistent Universe with Little Contact with Medical Reality?," *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol.2, No.2, February 2003.

¹⁸ Glassman RH, and AY Sun, "Biotechnology: Identifying Advances from the Hype," *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 3, No.2, February 2004.

図7 医薬品開発中の産業界とFDAの相互作用



この図は、特異的な例として医薬品開発過程を用いながら、製品開発中に起こる広範囲に及び産業界とFDAの相互作用を表す*。早期の開発計画について議論するために、開発者はしばしば、研究新薬の申請書(IND)を提出する前に当局と相談する。INDは、ヒトを対象とする試験が米国で始められる前に、FDAによってファイルされ、審査を通過する必要がある。臨床段階においては、新しいプロトコルや試験の結果の継続的の提出がある。開発者はしばしば、安全性または有効性の評価に対して提案された方法に関して、また製造の問題に関しても、FDAの同意を得るべく追加的な打ち合わせを求める。

* 注：臨床的な医薬品開発は、慣例的に3つの段階に分けられる。これは医療機器開発にはあてはまらない。これが、前の図がやや異なるように見える理由である。

図8 FDA製品審査過程における、問題の同定と解決

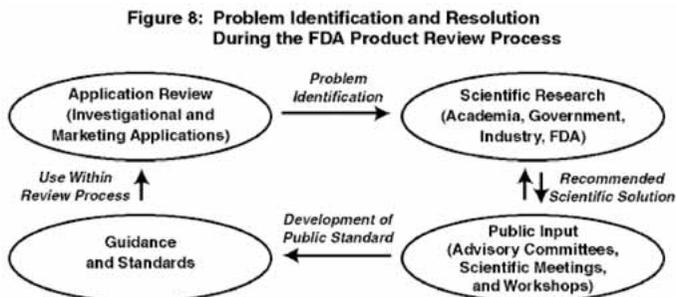


図8は、FDAの臨床試験と販売申請の審査と監督が、どのように問題の同定と解決の試みの回路につながるかを表している。審査中に同定された繰り返し発生する問題は、将来の申請におけるそのような問題を防ぐために、科学的な解決策を見いだすための努力を誘発する。研究と公的資金投入の多くのサイクルが必要であろう。「公的な標準」は、例えば、承認された研究室の試験方法、動物有効性モデルまたは安全性試験のプロトコル、臨床試験デザインまたはエンドポイント、および臨床試験のモニタリング方法などを含んでいる。いったん公的に承認されると、これらのツールはすべての開発者によって使用される可能性がある。FDAは、しばしばそのような標準ツールの国際的な承認を求める。その結果、世界中で不必要な動物またはヒトを対象とする試験を減少させている。

類似品をめぐって、共通のテーマと体系的な弱点の同定を助ける固有の立場にあり、彼らが目にするものから重要な教訓を得ることができるのである。

その他の医師と科学者のグループで、幅広い概観の多くを見るべく位置づけられている者はほとんどいない。もちろん、産業界の科学者は、彼ら自身の製品ラインに関してこれらの問題に遭遇するが、しばしば全体の製品領域に関する分野横断的な情報、または、彼らのもの以外の領域で使用される可能性がある技術に関する、完全な情報が欠けている。医療製品開発過程に焦点を合わせている大学のプログラムはまれであり、現在のところ、しばしば秘密情報を伴ったFDAの幅広い経験によって、情報が与えられることは不可能である。事実、大部分の失敗したプログラムの詳細は、おそらく公的に、または応用研究目的のために共有されることはないため、FDAはどのようにある試験製品が失敗するか、何故ある治療法の領域は未開発のままなのか、ある開発のハードルを緩和することができる科学技術の進歩にもかかわらず、どのような時にそれが存続するかに関して、唯一の幅広い分野横断的な知識を保持する。実際、これらの失敗は、ヒトを対象とする試験に関する臨床試験差し止めにつながったり、または申請を取り下げようとする規制的な行為の引き金となる可能性がある。そのような一連の行為において、FDAは問題を同定し、どうそれらを克服するかに関する助言を行う。製品開発者に与えられる助言は、他の申請の完全性についてのFDAの経験と、最新の科学について行くFDAの努力に基づく。そしてそれは、個々の申請からの特定の機密情報を反映することはない。これらの努力にもかかわらず、製品開発者とFDAの科学者が開発問題を克服する能力は、それらに取り組み現在のツールの限界によってしばしば混乱する。

FDAは積極的に製品開発者と科学団体と協働し、重要な開発問題を同定し、解決する

ツールと概念が不足すると、FDAは積極的に製品開発者と科学団体と協働し、重要な開発問題を同定し、解決し、研究を活性化させ、解決策の開発を奨励する。当局はしばしばこの情報を、開発問題へのアプローチに関する現在の知識を統合する指導文書を通じて、あるいはそれが適切な場合はワークショップ、またはピアレビュー出版物を通じて、一般市民に利用可能にする(図8)。指導文書はまた、製品開発の特定の領域におけるFDAの安全性と有効性の標準が、最新になることを確実にする助けとなる。

スポンサーは、FDA指導文書¹⁹が利用できるになると、製品開発に関連している不確実性をしばしば大幅に減少させると報告している。われわれ自身の研究がこれを確認している。例えば、FDAの指導が欠けているデバイスの開発と比較すると、現存のFDA指導文書を伴う領域で開発される医療機器は、約2倍の確率で初期の審査過程の後に承認され、3分の2の時間で承認されている²⁰。FDAは、いくつかのもっとも重要な公衆衛生問題において、そのようなガイダンスを開発する活動を行っている。

現在、医療製品開発の科学にゲノミクス、プロテオミクス、バイオインフォマティクス・システム、新画像技術のような技術を応用した上で、さらなる公私にわたる共同作業を続けていくことが早急に求められている。適切に適用されれば、これらの新しい技術は、早く安全性の問題を検出し、治療法に反応しそうな患者を同定し、新しい臨床のエンドポイントをもたらすツールを提供する。以下で議論されるように、研究室から市場まで迅速かつ安全に移行するためには、生物工学で作られた組織、細胞治療および遺伝子治療、ナノテクノロジーの応用、新しい種類の生体材料、および個人に合わせた治療を含む新しい医療技術はすべて、新しい製品開発ツールと標準を必要

¹⁹ 当局は、the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(ICH)からの指導文書を含めて、毎年50から70件の草案と最終指導文書を出版している。

²⁰ FDA, "Improving Innovation in Medical Technology: Beyond 2002," January 2003.

とする。

試験デザイン、エンドポイント、および、解析を含む臨床試験過程の効率性と有効性を改善する、差し迫った必要性も存在している。NIHは、そのロードマップ・イニシアチブにおいて、非常に重要な臨床研究のインフラストラクチャー問題に取り組んでいる。そして、FDAはロードマップ活動で共同研究を行っている。さらに、医療製品の効果を評価するために、より多くの注意と創造力をもって、疾患特有の試験デザイン、および、エンドポイントを設定する必要がある。

安全性を評価するツール

効果的な開発のためには、安全性の問題はできるだけ早く検出される必要があり、実際の安全性の問題から潜在性を区別する方法が利用可能であるべきである。不運にも、一部では現在の方法の限界により、安全性の問題は臨床試験に入って初めて、あるいは、時には市販後にしばしば明らかになる。ある製薬会社は、肝毒性に基づく臨床の失敗だけで、過去10年間で20億ドル以上 - 潜在的に、成功する新製品開発に向けてることができた金額である を費やした、と見積っている²¹。時々、初期の試験は、潜在的に不必要に候補を除外しながら、決して具体化されない安全性の問題の可能性を示唆する。FDAのこれまでねらってきた活動の多くは、重要な安全性の問題の早期の予測と発見のために、より信頼できる方法を定義することを含んでいる。当局は、臨床開発中は、新技術の進歩や公的な信頼に対する潜在的に破壊的な頓挫と同様に、患者に対する害を防ごうとしている。

毒性試験とヒトでの安全性試験に使用されるツールの大部分は、何十年も前のものである

安全性評価のためのツールは、in vitro 試験や動物毒性試験、およびヒト暴露と同様に、製品試験（例えば、汚染に対して）を含む。より良い方法を開発するいくつかの努力にもかかわらず、毒性試験とヒトでの安全性試験に使用されるツールの大部分は、何十年も前のものである。伝統的な動物毒性試験には、臨床試験ボランティアの安全を確実にすることに関して、よい実績が認められるが、それは骨が折れ、時間がかかり、大量の製品を必要とし、そして結局のところ、開発を止める特異的な安全性の問題を予測できない可能性がある。

臨床試験は広範囲にわたるものであっても、しばしば重要な安全性の問題を検出できないことがある。それらは滅多に起こらないか、または、試験が行われた母集団が、最終的な受益者の代表ではなかったためである。逆に、実際には、ヒトでの安全性の問題で予測的ではないかもしれない、厄介な信号を作り出すモデルもある。

FDAが最近ねらっている活動の多くは、重要な安全性の問題を予測し検出する、より信頼できる方法を定義するために、科学団体とともに作業することを含んでいる。例えば、過去に、候補薬物の好ましくないヒトでの代謝の予測の失敗は、複数の薬剤の市場からの撤退と同様に、臨床における費用のかかる失敗にもつながっているのである。薬物代謝経路を特徴づけるヒトの細胞系の使用に関するFDAの勧告は、ヒトでの代謝の予測のための直接的な in vitro 試験法を提供し、これにより開発者が早い時期に好ましくない代謝の側面（例えば、薬物と薬物の相互作用の可能性）から、化合物を除外することが可能になった。薬物の相互作用問題による臨床での失敗は、現在、かなり減ってきているようである。

別の活動では、FDAは、組織培養液からレトロウイルスのような粒子の除去を実証する方法を開発し標準化した。この努力は、モノクローナル抗体の早期の使用にまつわっていた潜在的な安全性に関する懸案事項にうまく取り組み、多くの重要な薬物治

²¹ Rotman,D, " Can Pfizer Deliver? " *Technology Review*, February 2004.

療法の開発へと向かう道を敷いた。FDAは、自らの研究活動を通じて、これらの方法を洗練し、公的に共有し、そしてその経費を削減し続けている。

FDAの活動の追加的な例は、次のページのハイライトに記載されている。

より良い安全ツールキットに向けて

より確かに、効率的に、新しい医療製品の安全性を決定することができるツールを開発することに関して、現在かなりのニーズが存在するが、重要な好機もまた存在している。

早急に必要とされているツールに関する例は、異種抗原に対するヒトの免疫反応のより良い予測法、移植された人体組織の安全性をさらに高める方法、薬物肝毒性を評価する新しい技術、遺伝子挿入と発現調節事象の評価に基づく遺伝子療法のリスクを同定する方法、そして、生体材料を適格とするための効率的なプロトコルなどである。

好機：プロテオミクスとトキシコゲノミクスによるアプローチは最終的には、鋭敏で予測的な安全性の評価技術を提供する可能性がある。しかしながら、安全性の評価へのそれらの適用は初期の段階にあり、さらに発展する必要がある²²。特異的な毒性問題にねらいを定めた目標研究が行われる必要がある。

好機：生物医学的な知識が増加し、バイオインフォマティクスの将来性が同様に成長するにつれ、予測毒性試験などのように、より大きな予測力がin silico（コンピュータモデリング）分析で得られる可能性がある、という望みが存在する。in silico技術の広範囲な使用が、薬物開発の全費用を50パーセントも減少させることができた、と信じる者もいる²³。

- ・FDAのファイルは、実際のヒトでのアウトカム・データにリンクする、in vitro試験と動物の結果について世界最大のデータ貯蔵庫を構成する。さらに、独占的データを効果的に保護するさらなるデータマイニング活動によって、有益な予測的安全モデルのための基礎を形成することができた。
- ・現存の臨床データの使用は、開発過程の早い段階で、候補を選別するためのモデルの構築を助けるであろう（例えば、肝毒性に対して）。

好機：心臓のリズム異常を引き起こす、新薬のリスクを正確に評価するためのツールを、早急に開発する必要がある。例えば、人体リスクの予測に有益であろう非臨床モデルを開発し、試験を実施し、確認するために、進行している国際的な活動がある。さらに、わずかなQTc間隔の延長に関連している臨床リスクは、完全に明らかにする必要はある。

上記は、FDAの審査官および外部の専門家が認めた好機のうちのほんの数例である。

正しい安全性標準に到達する

安全性の問題が、開発中に遅延と失敗の重要な原因となるので、単に安全性基準を下げることを提唱している者もある。これは望ましい解決策とはいえない。ヒトを対象

²² Petricoin EF, V Rajapaske, E H Herman, A M Arekani, S Ross, et al., " Toxicoproteomics : Serum Proteomic Pattern Diagnostics for Early Detection of Drug Induced Cardiac Toxicities and Cardioprotection, " *Toxicologic Pathology*, Vol.32(Suppl.1), March-April 2004.

²³ PricewaterhouseCoopers, " Pharma 2005 Silicon Rally : The Race to e-R&D " *Paraxel & Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2002/2003*.

ハイライト：安全性評価のためのツール

1. 汚染を防ぐことによる、生物製剤の安全性の保証に対する必要性は、多くの当局による研究プログラムと、それによる動物モデル、検査法、そして技術標準をもたらした。
 - ・ 遺伝子治療ベクターへのレトロウイルス混入汚染の評価のための参照標準が、FDAの資金投入により開発され、American Type Tissue Collection (ATTC) によって配布されている。
 - ・ 遺伝子疾患のための遺伝子療法の安全性に対する懸念が起こったことから、FDAは、アデノウイルスの安全性を評価するための動物モデルを開発した。
 - ・ FDAは、生ワクチンの神経毒性を評価するためのいくつかのげっ歯類の毒性モデルを開発したが、このアプローチは試験のためのサルの使用を減らし、試験過程を速めた。
 - ・ 天然痘ワクチン接種の潜在的な必要性が復活したので、FDAの科学者は、天然痘ワクチン製品における、混入ウイルスの存在を検出する新技術を開発した。この技術はまた、他のワクチンと細胞製品の特殊化に適用される。
2. FDAは産業界と科学グループと協働して、薬物の発癌性試験に対する、トランスジェニック・マウスモデルの国際的な採択を可能にするデータを開発した。この検定はあまり時間がかからず、費用の3分の2を節約し、古くからの研究の半分の動物量で済んでいる。
3. FDAは、開発過程の早期に、潜在的に薬物として不適の毒性をもつ分子構造の同定を助ける、構造・活性相関ソフトウェアを開発するため、FDAのデータベースを掘り起こしている。

とする試験を倫理的に行うためには、安全性の合理的な保証は、臨床試験が始まる前に達成される必要がある、という広い合意が存在する。患者、処方者、医療保険支払い者、および一般市民は、市販された医療製品は、よく理解された安全性プロフィールと肯定的な利益/リスクの分析結果をもっているだろう、という期待を共有している。今日の問題は、タイムリーに、効率的な方法で、確信を持って安全性能を予測することができないことから起こる。現在のツールは扱いにくいだけでなく、不正確であり、その結果、かなりの不確実性を残す。現在の技術における固有の不確実性の度合いは、保守的な標準設定を生じさせる可能性がある。われわれは早く問題製品を除外し、よりよく最終的な安全性能を予測できる新しいツールを必要としている。適用されたクリティカル・パス・リサーチは、早くに安全性問題を同定し、適切に残っているリスクを管理するわれわれの能力を改善するのに、現実的な好機を提供する。

医療の実用性を実証するためのツール

より良い予測性を持つ非臨床的スクリーニング法が、早急に求められている

医療の実用性(利益、または有効性とも呼ばれる)を予測し、続いて実証することは、製品開発において最も難しく重要な問題のひとつである。ヒトを対象とする臨床試験の前に、潜在的な治療法の評価に使用されている現在利用可能な動物モデルは、多くの疾患状態において、予測値が限られている。より良い予測性を持つ非臨床的スクリーニング法が、早急に求められている。多くの場合、開発者は、ヒトにおける有効性を評価するために必要な、大規模で費用のかかる試験の結果に賭けなければならない。そのようなヒトを対象とする試験は、現在、非常に経験的である。なぜならヒトの反応における変動の大部分の原因は理解されておらず、その結果、制御不可能となるからである。新しい科学の進歩が、臨床開発を変革する可能性があることは、この

分野の多くの者に明らかである。しかし、科学的な革新から使用可能なツールまでの経路は明確ではない。

FDAは、有効性の領域（次節を参照）において、目標とする活動について、多くの好機を認めているし、実行可能なところでは、目標とする活動を行っている。例えば、FDAの科学者は、画像装置の試験における読影医による読影結果の変動を制御する統計的手法を開発し、分析ソフトウェアを公的に利用可能にした。この方法の使用により、開発者は画像装置の試験のサンプルサイズを、60パーセントも減少することができる²⁴。同様に、自動血圧モニタリングを用いる高血圧試験のFDAの分析は、そのような試験における偽薬グループの排除を可能にしている。

有効性標準のために新しいバイオマーカーまたは代理エンドポイントを採用することによって、急速な臨床の開発を促進することができる。例えば、FDAによる、抗HIV薬の承認に対する代理マーカーとしてのCD4細胞数、そして次に、ウイルス量の測定の採用は、最初のヒトでの使用から市場まで3.5年という短い時間で、急速な臨床作業と命を救う抗ウイルス薬の承認を可能にした。FDAはデータ所有者を召集し、産業界と大学と連携して分析を行い、そして試験デザインに関して指導文書を提供した。同様に、十二指腸潰瘍治療に対する代理エンドポイントとしてのH.ピロリ除菌のFDAによる採用は、それらの治療法の市場への経路を大いに簡素化した。FDAはしばしば、免疫の保護的レベルに到達していることに関して、確認された代理マーカーが満たしていることに基づいて、ワクチンを承認する。これは有効性の研究を大いに簡素化し、その結果、時間と経費を節約している。

他の最近のFDAの活動に関するハイライトは、次のページに提示されている。成功した結果について多くの例が述べられているが、患者に対して安全で効果的な新たな治療の入手の経路を改善するために、同様の活動が製品開発の他の多くの領域で必要である。

より良い有効性ツールキットに向けて

われわれは、さまざまな領域でねらっている活動が、大幅に有効性ツールキットを改善することができたと信じている。これらの活動は、いくつかの例がここに記載されているが、産業界、大学、患者、および保健医療団体の協力が得られたからこそ成功したといえる。

好機：FDAの行動と「小児のための最良の製薬品法²⁵」のその後の通過は、医薬品の小児科研究の増加に拍車をかけた。個々の試験結果は、研究された特定の薬物に有益だったが、重要な好機は現在、小児における薬物の薬物動態学、薬力学、安全性、および有効性に関して、集合的に学ばれたことに関する分析に対して存在する。そのような分析によって、今後の小児科研究によりよく情報を提供する知識ベースを構築し始めることができる。

好機：「新しい定量的な測定技術の出現は、新薬の研究を無条件に活性化する。」²⁶ 追

「新しい定量的な測定技術の出現は、新薬の研究を無条件に活性化する」

²⁴ 参照例：Wagner RF, SV Beiden, G Campbell, "An Approach to Multiple-Reader, Multiple-Case Receiver Operating Characteristic Analysis: Controversial - or Subtle?," *Academic Radiology*, Vol.10, No.10, October 2003. Wagner RF, SV Beiden, "Independent Versus Sequential Reading in ROC Studies of Computer-Assist Modalities: Analysis of Components of Variance," *Academic Radiology*, Vol.10, No.2, February 2003. を参照のこと。

²⁵ Public Law 107-109, Jan.4, 2002.

²⁶ Niblack J, "Biomarkers and Surrogate Endpoints," GJ Downing, ed. *Exceptional Medical Int. Congress Series*, 1205, Elsevier, 2000.

ハイライト：バイオテロの挑戦に答える
有効性を評価する

ヒトを対象とする有効性試験は不適切なことがよくあるため、バイオテロの挑戦の増加に伴い、ヒトにおける対策の有効性が予測でき、それに関連する動物モデルが必要であり、それを試す好機となっている。いくつかのケースで、動物モデル所見を基礎にして、承認が与えられることが可能である。FDAとそのパートナーは、そのようなモデルの開発と製品開発における、それらの使用に対する適切かつ効率的な経路の定義を助けるのに、主要な役割を果たすことができる。このような効率にはしばしば限定され、あるいは倫理的に微妙な動物資源の適切な管理と、タイムリーな方法で信頼できる、脅迫への準備保証と、どちらにとっても決定的である。

- ・FDAは、天然痘ワクチンの副作用に対する治療の効力を研究するための、免疫不全マウスモデルを開発した。
- ・FDAは、次世代炭疽菌ワクチンの効力を評価するための、適切な動物研究を定義した。
- ・大学の科学者と政府と協働することで、FDAは、バイオテロリストが脅迫に用いる、病原体に対する抗微生物効力を評価する、動物モデルの効率的な使用のためのプロトコルを開発した。

ハイライト：デジタルマンモグラフィーのための試験デザイン
臨床試験ハードルを克服する

当初のデジタルマンモグラフィーの承認は、この主張を含んでいなかったが、デジタル技術は、従来の検診フィルムよりも精度が高いことが証明されると信じられていた。このことを評価するには、4万人の患者の研究が必要である。

どの製薬会社も、4万人の研究を行うことなどはできなかった。そこで、FDAは、共通プロトコルを用いて、4社が各々1万人の研究を行う試験を提案した。国立がん研究所(NCI)はこの研究を指揮することを望んだ。そして、この研究の4つの群からの結果をプールすることができた。プールされた試験は、デジタルマンモグラフィーが従来の検診フィルムに勝っているかどうかテストが可能であろうし、各社はそれぞれの製品による結果を用いることができるだろう。この試験の経費は、各社とNCIで分担される。この試験は患者登録が終了し、1年のフォローアップ期間に入っている。

加的なバイオマーカー(作用機構と臨床的な有効性の間の有益な関連性を提供する、生物学的効果の定量的な測定)、および追加的な代理マーカー(有効性を予測できる定量的な測定)は、製品開発を導くのに必要である。いくつかのケースでは、データマイニングと分析が、おそらくただ1つの追加的な臨床試験とともに、特定のマーカーの代理性を確認するのに必要なすべてとなる可能性がある。他のケース(例えば、NIHの変形性関節炎ニシアチブ²⁷)では、疾患の自然史における疫学研究は、疾患経過のマーカーに関するデータを提供するために行われる必要がある。現在有望に見えるバイオマーカーに対して、特異的なプロジェクトは、以下のことを行う必要がある。

- ・臨床的なアウトカムとマーカーの関連に関する既存のデータを整理する。
- ・介入試験を通じて現在のアウトカム測定の性能と比較して、別のマーカーの性能に

²⁷ 参照, <http://www.niams.nih.gov/ne/oi/>.

関する既存のデータを整理する。

- ・あらゆるデータ格差，または残っている不確実性を同定する。
- ・残っている問題に，直接的な方法で取り組むことができる開発中の臨床試験を同定する。

前述のように，生理学，薬理学，および臨床薬理学の専門分野を強化し，再構築することが，新しいバイオマーカーを開発し，評価し，動物とヒトでの研究の橋渡しの可能性を提供するために，必要になるだろう。

好機：神経精神疾患における分子画像ツール，または薬物吸収と分布の測定といった画像技術は，医薬品の分布，結合，および他の生物学的効果への強力な見識を提供する可能性があるが，それらの予測値を高めるにはさらなる研究と評価を必要とする。新しい画像技術は最終的に，重要なバイオマーカーと代理エンドポイントに寄与するだろうが，これらの新しいツールがどれくらい早く利用可能になるかは，この目的に対して，特異的にそれらを開発する際に注ぎ込まれる努力に依存するだろう。

好機：多くの治療法にとって，有効性基準は，製品を使用する実地臨床家と患者によって最もよく定義される。新しい治療法領域のエンドポイントが，正確に患者のニーズと価値を反映することを確実にするために，臨床試験デザインと患者主導のアウトカム測定に関して，多くの作業がなされる必要がある。適切なアウトカム測定と治療法のクレームに関する団体（保健の専門家と患者）の合意は，特に，国際的な規制の調和が存在する場合，新しい治療法に対して明確な開発経路を敷くことを可能にする。

好機：モデルベースの薬物開発の概念，すなわち，前臨床データと利用可能な臨床データから開発される薬物の有効性と安全性の薬理統計モデルは，薬物開発知識管理，および開発意思決定の改善への重要なアプローチを提供する²⁸。モデルベースの薬物開発は，モデルをデザインし確認するのに，利用可能な臨床データを使用しながら，疾患と薬物の時間的経過の，数学的かつ統計的な特徴づけを構築することを含む。薬物投与量，血漿濃度，生体相濃度（薬物動態学），および薬物効果または副作用（薬力学）の相互関係が特徴づけられ，これに関連する患者の共変量がモデルに含まれる。薬物開発へのこの概念の系統的な応用は，それを有意に改善する可能性を持っている。FDAの科学者は，試験デザインを改善し結果を予測するのに，シミュレーション・ソフトウェアを使用しながら，定量的な臨床試験モデルを使用し，その改良において他者とともに共同研究している。もっと強力なアプローチは，特異的な予測モジュールを完成して，それを足場とすることによって構築できるだろう。

多くの重要な追加的な好機が，臨床試験デザインと解析の領域に存在する。より臨床的に関連のあるエンドポイントが，多くの疾患に対して開発される必要がある。濃縮デザインは，薬物活性のより早い時期の保証を提供する可能性がある。解析へのベイズ流アプローチは，さらに探求される必要がある。

好機：薬物ゲノミクスとプロテオミクスという新興技術は，反応患者を標的にして臨床的な反応をモニタリングし，薬物効果のバイオマーカーとして役立たせるためにバイオマーカーを提供することに関して大いに有望である。しかし，これらの技術が容易に広く使用される前に，多くの開発作業と，生物学的，統計的，そしてバイオインフォマティクスの手法の標準化が行われる必要がある。特異的でねらいを定めた活動は，早期の結果をもたらすことができる。

²⁸ Sheiner LB, " Learning Versus Confirming in Clinical Drug Development, " *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Vol.61, No.3, March 1997.

正しい有効性標準に到達する

保健医療の経済性についての懸念が高まっている時代において、われわれは新しい医療製品が効果的であることを確かめ、患者と医師が医療に関して賢明な決定ができるように、それらの使用について正確な最新情報の提供をする必要がある。医療費が上昇するにつれ、患者、医学の専門家、および医療の購入者は皆、彼らが利用する医療からより多くの価値を求めている。開発中の治療法が以前よりずっと増えたので、特定の種類の患者に対してそれらの有効性を実証するより良い方法を見つけることは、すべての米国民が、彼らの医療費から最も多くの価値を得ることを確実にすることに必要不可欠である。

規格化と製造のためのツール

物理的な製品のデザイン、規格、拡大、および製造の要求によって引き起こされる工業化問題はしばしば、FDAや医薬品とデバイスの製造団体以外にはほとんど理解されていない²⁹。開発中の多くの製品の失敗は、結局、研究室のプロトタイプから工業製品までの移行に関連している問題に起因している。技術的な標準（例えば、検定、手順、または参照標準）と、デザイン、規格化、および製品製造のための方法の改善が、この領域での予測可能性を改善するために、利用可能であることが不可欠である。

ハイライト：工業化

医療機器の領域において、血糖モニターは、米国における1,600万人の糖尿病患者の多くにとって決定的な技術を表わす。血糖モニタリングのため、非常に多くの新デバイスが開発されつつある。

- ・FDAは、グルコースメーター性能を評価するための、同一の検査プロトコルの開発を助けて、米国標準技術局で開発された、参照物質をとり入れたヘキサキナーゼ（HK）検査法と他の測定法を比較した。
- ・より厳格なグルコース測定への変化する臨床的な要求についていくため、極端に高い範囲と低い範囲に対して、別々の精度と、正確なゴールが定義されるべきであることが決定された¹。

ハイライト：工業化標準

CDCと産業界と協働して、FDAは、西ナイルウィルス核酸血液ドナースクリーニングをうまく速く開発して評価することに必要な入手困難な標準とサンプルが利用できるように援助することができた。

¹ Chen ET, JH Nichols, SH Duh, G Hortin, " Performance Evaluation of Blood Glucose Monitoring Devices, " *Diabetes Technology & Therapeutics*, Vol.5, No.5, October 2003.

²⁹ 参照、例えば、the *Washington Fax* interview with John La Montagne, Deputy Director of the National Institute of Allergy and Infections Diseases, National Institutes of Health, June 9, 2003.

中間的な標準を開発することは、新規技術に特に重要であり、新分野が熟すにつれて、製品開発を軌道に乗せるのを助けうる。さもなければ、革新者は新しい製品を発明することに加えて、標準を考案しなければならない位置に置かれる。同時に、中間的な標準は新規分野が発展するにつれ、柔軟性、革新、および変化を考慮する必要がある。これは、専門的知識、努力、そして産業界、大学、およびFDA間の協力を必要とする。

例えば、組み換えタンパク質とモノクロナール抗体は、過去15年間に著しい治療法の進歩を提供している。この間、FDAは、細胞株産生の規格化、製造および試験技術、仕様、安定性の評価、および製造過程への変化などの話題に関して、多くの技術指導文書を発行している³⁰。最近の指導は、そのような製品のための生産方法としてのトランスジェニック動物、または生物工学で作られた植物の使用に取り組んでいる。

新しい工業化の問題は審査過程中に同定されるので、当局の科学者は、通常、科学ワークショップを開いたり、研究を行ったり、大学や産業界の科学者と共同研究して、新生のデータを統合する。最近、安全性の問題が遺伝子治療アデノウィルスベクターで明らかになった時、より強力な標準の必要性が認識された。FDAは、アデノウィルスベクターの規格化に対して、現在利用可能な参照標準を開発するために、産業界と政府パートナーと共同研究を行った。必要なワクチン開発の活動を活性化するために、FDAの科学者は最近、生産を3倍に増加させ、また経費を下げる接合バクテリアワクチンのための画期的な合成技術を開発した。追加的な例に関しては、前ページのハイライトを確認されたい。

より良い製造ツールキットに向けて

新しい医療技術の急速で成功している開発は、それを規格化し、標準化し、制御し、大量生産する適切な方法を...利用できるかどうか依存する

新しい医療技術の急速で成功している開発は、それを規格化し、標準化し、制御し、大量生産する適切な方法を同時に利用できるかどうか依存する。この領域での応用研究は、研究室のプロトタイプを製品に変換するのに必要な、インフラストラクチャーの提供に必要である。多くの差し迫ったニーズが工業化領域に存在する。FDAは、この領域の多くで、利用可能な資源によって許容される限り活発に指導に取り組んでいる。

好機：増殖幹細胞と他の細胞製品、生物工学で作られた組織、そして埋め込み薬物-デバイスとの組合せ（例えば、薬物溶出性ステント）の追加的な規格化手順と標準が、早急に求められている。例えば、冠動脈ステントの圧縮性に対して、開発中の試験標準は失敗デザインの可能性を減少させ、より小規模な臨床試験プログラムを可能にするだろう。

好機：一般的に製薬産業は、一部は規制の影響に関する懸念のため、最先端の科学と技術をその製造過程に導入することをためらってきた。これは、製造過程の在庫の増加、工場稼働率の低下、相当な製品の廃棄、コンプライアンスの問題、経費の上昇、および生産性の低下につながった。FDAは、高品質な標準を維持しながら、プロセスの分析技術（プロセスを監視し制御する自動センサー）や、効率を高め柔軟性を増加させることが可能な、他の近代生産技術の使用を、促進するイニシアチブを取っている。さらなる研究とデータの共有が、これらの効率を現実のものにするのに必要である。

好機：FDAで医療機器の審査に関わる科学者は、急速に進化しているデバイスに対するデザイン変化の人体への影響をモデル化する、予測ソフトウェアが早急に必要であると報告している。われわれは、現在利用可能なデータを整理して、既存のデータ格

³⁰ <http://www.fda.gov/opacom/morechoices/industry/guidedc.htm>にて当局指導文書を参照。

差を同定することによって、そのようなソフトウェアが集中的な努力で成し遂げられるだろうと信じている。

正しい製造標準に到達する

スケールアップと大量生産の問題はまた、開発を遅らせ、経費を増やす可能性がある。現在FDAは、最先端の科学をその医薬品の製造の規制に組み込むために、そして産業界が革新的な製造技術を採用することを奨励するために、広範囲に及び複数年の活動に関わっている³¹。そのうえ、われわれはまた、FDAの規制が改善の採用を遅らせた可能性のある領域を批判的に見ている。

製品規格化と、製造の効率的で科学ベースの標準の利用可能性は、消費者、患者、および産業界すべてに有利な結果をもたらす。

パスの今後

この投資がなくなれば... 伝統的な開発経路は遅く、生産量も少ないため、フラストレーションは増加し続けるだろう

クリティカル・パスによる大成功は、製品開発過程を改革することに方向づけられる特定の種類の科学調査における、より大きい活動を要求する。このクリティカル・パス・リサーチ 非常に実際の、標準や、方法や、臨床試験デザインや、バイオマーカーなどの問題に関してその焦点が置かれている は、根底にある基礎科学と新技術における進歩に補足的で、かつ広範囲にそれらから結果を引き出している。クリティカル・パスを改善する協調した努力がなければ、多くの重要な好機は見逃され、伝統的な開発経路は遅く、生産量も少ないため、フラストレーションは増加し続けるだろう。

臨床研究と製品の開発者だけではなく、FDAの審査科学者にとっても、製品開発問題を扱うことは日々の仕事である。当局は、頻繁に審査過程の間に同定される問題を解決することを試みる。何百もの製品開発問題や障害を乗り越えるための評価と作業の広範囲に及び経験によって、FDAは、公衆衛生に重要な領域における特異的な障害を減少させ、あるいは取り除くのを助けながら、目標とされている方法で、介入することを可能にしている。しかし、より多くの進歩が必要でもあり可能でもある、多くの追加的な好機が存在する。製品開発における既存の問題と、トランスレーショナル・リサーチへの投資から生じている製品の急増が見込まれるため、われわれは、クリティカル・パス・リサーチと標準プログラムを、科学の革新を効率的に、公衆衛生の利益に変換できることを確実にする助けとなるよう、大いに優先すべきであると信じている。これらの追加的な活動は、開発中の特定の同定された障害を取り除くことを目標とするべきである。解決策を生み出す助けをする、専門的知識を備えた多数の公的および私的なグループが存在するが、われわれは、FDAが、最も重要な問題を同定しそれに取り組む投資家を呼び集めるために、理想的に位置付けられていると信じている。われわれは、重要な問題と障害に対して、ねらいを定めた活動が重要な利益をもたらしており、近い将来、さらに大きな公衆衛生の利益をもたらさうと信じている。

オーファン助成プログラム

FDAのオーファン助成プログラムは、成功した、ねらいを定めた介入の教訓的な例を提供する。このプログラムは、認定品目の臨床開発費に対して、最大3年の非常に控えめな財政的支援(1年あたり\$150,000-300,000)を提供する。1989年から2003年の

³¹ <http://www.fda.gov/cder/gmp/> にて、“A Risk-Based Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices(cGMP) for the 21st Century”を参照のこと。

FDA のオーファン助成プログラムは、成功した、ねらいを定めた介入の教訓的な例を提供する

間で、FDAはこのプログラムに参加している36個の新製品(23個の新規薬物を含んでいる)を承認した。したがって、そのような限られた利用に対する産業界の薬物開発は、古くから非常に活性化し難く、限られた資金しか得られない、という事実にもかかわらず、オーファン助成金の受領者は、過去14年間毎年承認される20から40の新薬のかなりの部分を占めていた³²。オーファン助成金の受領者はまた、開発の障害を乗り越えることに関して、FDAの科学審査官から助言と指示を得る。このプログラムは非常に控えめな投資で、希な疾患に関する治療の開発を助けることで、大いに成功したと広く見なされている。FDAは、オーファン開発研究の成功が、どのように他の種類のクリティカル・パス問題に適用されうるかに関して、内部の見直しを行っている。

次の段階

研究開発において増加している公的および私的な投資や基礎生物医学におけるすさまじい進歩にもかかわらず、近年において患者に到達する新しい医療製品の停滞は、より進んだ生物医学的な考えだけでは十分でないことを明らかにしている。われわれはまた、開発のクリティカル・パスに沿って、それらの考えの成功する動き、すなわち究極のところ、手頃な価格で、患者にとって信頼できるもので、安全で、効果的な治療をもたらすこと、を確実にする必要がある。われわれは、患者に対してこれらの治療を入手する方法で躍進を遂げ、それらを開発と生産に対して、実用的で効率的にする必要がある。これは、最新の生物医学的な洞察(今のところ、患者ケアにあまり影響を与えてはいない)に基づく治療法への、よりタイムリーで、手頃で、予測可能なアクセスに至る必要不可欠の段階である。進んだ生物医学的な考えを、安全で有効な治療に変える、根本的により速く、より予測可能で、経費があまりかからない方法を見つけるために、われわれがともに働かなければ、生物医学的世紀の期待される利益は実現しない、または入手できないであろう。

FDA は、目の前に在る課題に具体的な焦点を合わせることが意図されている、国家的クリティカル・パス好機一覧表の開発の先頭に立つであろう

開発経路が、生物医学と足並をそろえることを確実にすることは、米国民の健康を増進するのに重要である。これは学術研究団体、産業界、およびFDAの科学者を含む共同の努力でなければならないし、それはタイムリーな影響力を持つために、早急に始められなければならない。数カ月先には、

- ・FDAは、目の前に在る課題に具体的な焦点を合わせることが意図されている、国家的クリティカル・パス好機一覧表の開発の先頭に立つであろう。
- ・われわれは、すべての公的および私的な投資家との広範囲に及ぶ協議を通して、このリストを開発するだろう。
- ・さらに、FDAは、重要な問題を浮かび上げらせ、優先順位の高いクリティカル・パス・リサーチ活動を支援する能力を強化させるために、内部を変化させるだろう。

FDAは、新しい医療製品の開発の標準を設定するのに関与しているので、われわれは、開発過程を導き、開発標準が厳格かつ効率的で、公衆衛生の最大利益を達成することを確実にする最善の科学を利用するために、先を見越した措置を講じねばならない。

われわれは、一般市民の健康と、手頃で革新的な治療へのアクセスを改善するこの先例のない好機を利用するために、科学団体、および製品開発団体との共同作業に期待している。

³² 比較として、FDAは2003年に合計21の新規薬物を承認した。