

FDA is planning an initiative that will identify and prioritize the most pressing development problems and... the greatest opportunities for rapid improvement

FDAは、最も差し迫った開発問題と迅速な改善・・・が大いに望める分野を特定し、さらに、これらに優先順位をつけるイニシアチブを計画している

次元で実行される予定である。この計画には関連する全ての投資者の参加が不可欠である。FDAでは、クリティカル・パス好機一覧を作成し、共同で最も重要な難問を特定しようと考えている。同時に、FDAでは、最も重要な問題について作業すること、およびキーとなるプロジェクトへの支援を強めることについて、部内で再度確認していくことにした。

Through scientific research focused on these challenges, we can improve the process for getting new and better treatments to patients. Directing research not only to new medical breakthroughs, but also to breakthrough tools for developing new treatments, is an essential step in providing patients with more timely, affordable, and redictable access to new therapies. We are confident that, with effective collaboration among government, academia, and the private sector, these goals can be achieved.

これらの問題に的を絞った科学研究によって、より良い新治療法を患者に行うプロセスを改善することができる。新医療の成果だけでなく、新しい治療法の開発のための画期的ツール作りをも志向した研究は、患者に対して、よりタイムリーに、手ごろな価格で、しかも予測可能な形で、新治療法を届けるためには必要不可欠なステップである。政府と学界と民間との間の実効性のある協力によって、これらの目標は必ず達成されるであろう。

Introduction

はじめに

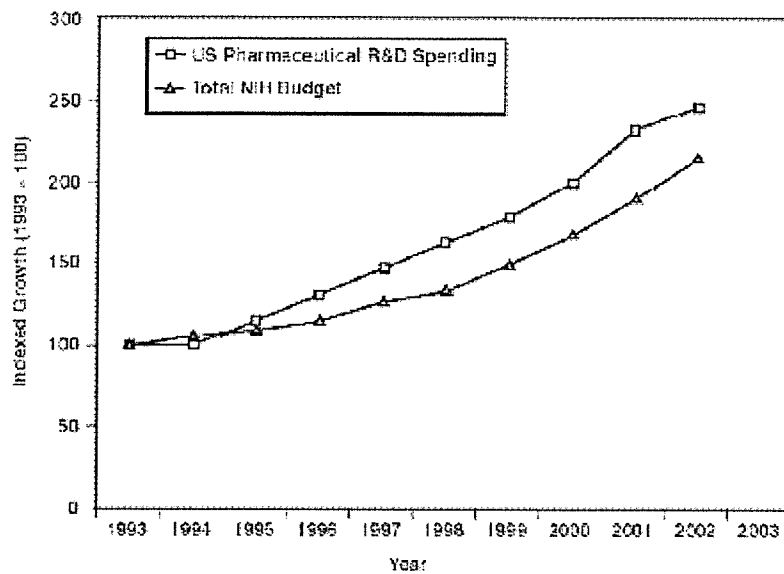
The mission of the U.S. Food and Drug Administration (FDA) is, in part, to protect the public health by assuring the safety, efficacy, and security of human and veterinary drugs, biological products, and medical devices. The FDA is also responsible for advancing the public health by helping to speed innovations that make medicines more effective, safer, and more affordable; and helping the public get the accurate, science-based information they need to use medicines to improve their health.

米国食品医薬品局(FDA)の使命の一部は、人間と動物用の薬剤、生物製剤、医療機器の安全性、有効性、セキュリティを保証することによって、公衆衛生を守ることである。FDAには、医療をより効果的で、安全で、手ごろなものとするための革新を推進したり、健康改善のために医療を用いる必要が生じた場合には、科学的基礎に立った正確な情報を提供したりすることによって、公衆衛生を増進させていく責任もある。

In keeping with its mission, FDA is issuing this report to address the growing crisis in moving basic discoveries to the market where they can be made available to patients. The report evaluates how the crisis came about and offers a way forward. It highlights examples of Agency efforts that have improved the critical path and discusses opportunities for future efforts. Finally, the report calls for a joint effort of industry, academia, and the FDA to identify key problems and develop targeted solutions.

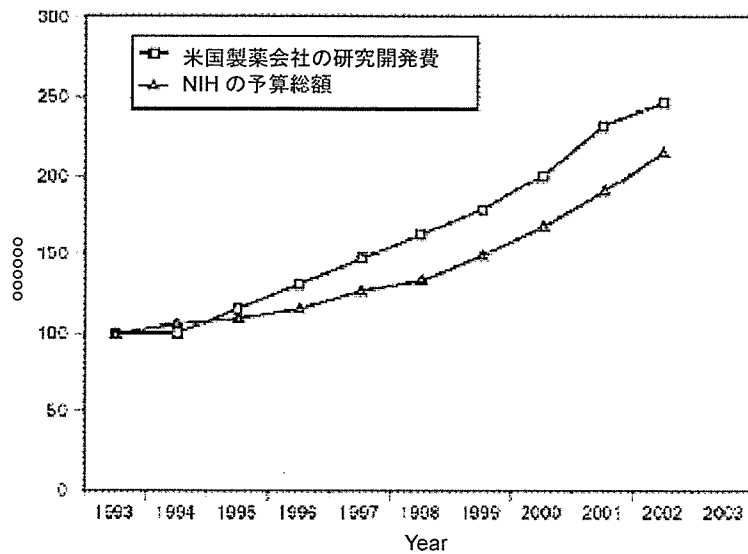
この使命を達成するために、FDAは本レポートを公表し、基礎的な発見からスタートし医薬品が製品化されて患者が利用できるまでの過程で増大しつつある危機にできる限りにおいて対処したいと考えている。本レポートでは、危機がどのようにして訪れたかを解析し、今後の方針を提示する。FDAがこれまでにクリティカル・パス改善のために行ってきたいくつかの取り組みに焦点を当て、また将来の取り組みに対する好機について論じている。また、キーとなる問題を特定し、解決策を開発していくために、産業界、学界、FDAが協力して取り組んでいくようにも呼びかけている。

Figure 1: 10-Year Trends in Biomedical Research Spending



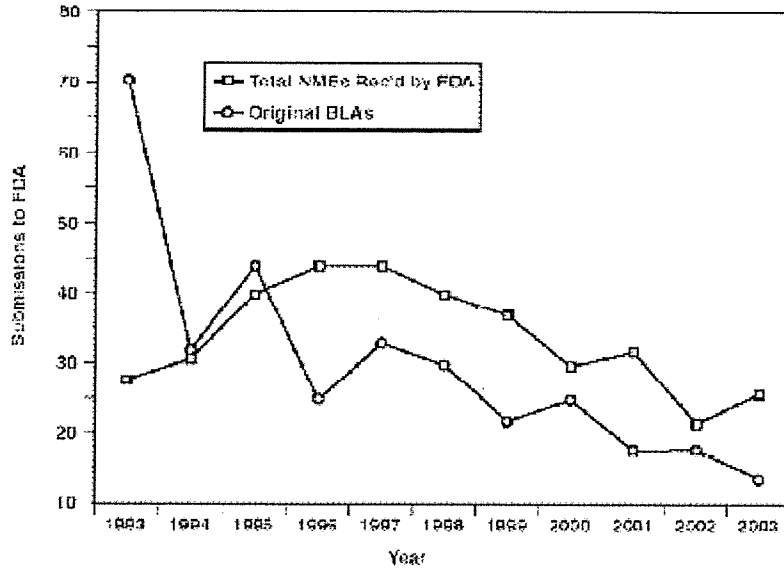
The figure shows 10-year trends in biomedical research spending as reflected by the NIH budget (Budget of the United States Government, appendix, FY 1992-2003) and by pharmaceutical companies' research and development (R&D) investment (PAREXEL's Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2002/2003).

図 1: 生物医学研究費の 10 年間の動向



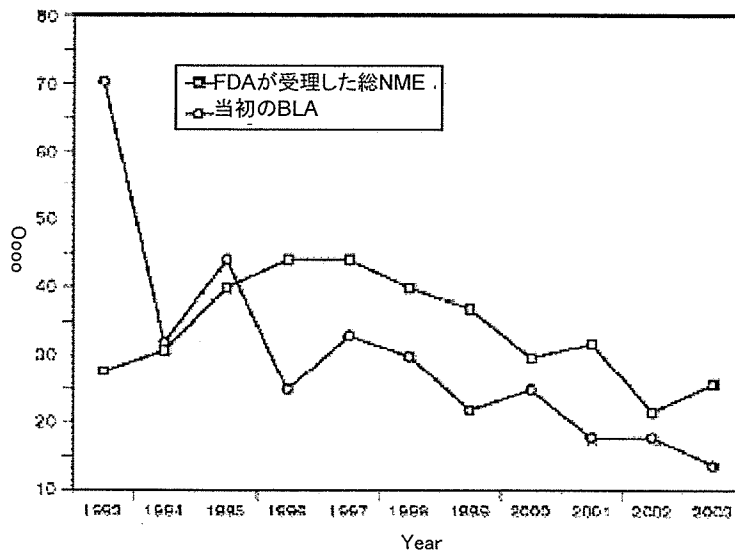
図は、NIH(米国国立衛生所)の予算(Budget of the United States Government, appendix, FY 1993-2003)および製薬会社の研究開発の投資額(PAREXEL's Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2002/2003)をもとに、生物医学研究費の 10 年間の動向を示す。

Figure 2: 10-Year Trends in Major Drug and Biological Product Submissions to FDA



The figure shows the number of submissions of new molecular entities (NMEs) — drugs with a novel chemical structure — and the number of biologics license application (BLA) submissions to FDA over a 10-year period. Similar trends have been observed at regulatory agencies worldwide.

図 2: FDA に提出された主要な薬剤と生物製剤の 10 年間の動向



図は、新分子化合物(NME) —新しい化学構造をもつ薬剤—の提出数、および FDA に提出された生物製剤許可申請(BLA)の提出数の 10 年間の動向を示す。同様の傾向は世界各国の規制当局にもみられる。

Innovation or Stagnation? Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products

革新か停滞か 新医療品に対するクリティカル・パスの課題と好機

The sequencing of the human genome four years ago raised widespread hope for a new era in the prevention and treatment of disease created by the ongoing investment in biomedical research (Figure 1).

But that new era has not yet arrived. Instead, 2000 marked the start of a slowdown in new³ drug and biologic submissions to regulatory agencies worldwide (Figure 2). The submission of innovative medical device applications has also slowed recently.⁴ This means fewer new products can be approved and made available to patients. At a time when basic biomedical knowledge is increasing exponentially, the gap between bench discovery and bedside application appears to be expanding. There is great concern about the ability to bring the hoped-for outcomes of basic research advances — much awaited new treatments — to patients. There is concern that hoped-for advances in medicine and new treatments for diseases may never materialize.

4年前のヒトゲノムの配列決定は、生物医学研究の投資を継続することによって疾病の予防と治療の新時代が到来するという期待を高めた(図1)。しかし、新時代ははまだ到来していない。反対に、2000年には、新薬³と新生物製剤の規制当局への提出が世界的に減速し始めている(図2)。革新的な医療機器申請の提出も最近減速している⁴。これは、新製品の認可が少なくなって、患者に利用できるものが減少していることを意味している。基礎生物医学の知識が指数関数的に増加している現在、試験室での発見と臨床への応用の間のギャップが拡大しているように思える。基礎研究の進歩から期待される結果—待ち望まれている新しい治療—が患者にもたらされるという可能性に対して、疑問の声が大きくなっている。疾病に対する医療や新治療に期待されている進歩は具体化されることはないのではないか、という懸念さえある。

Current costs of bringing a new medicine to market, estimated by some to be as high as \$0.8 to 1.7 billion,⁵ are a major barrier to investment in innovative, higher risk drugs or in therapies for uncommon diseases or diseases that predominantly afflict the poor. Product development in areas crucial to public health goals, such as antibiotics, has slowed significantly during the past decade. Inventors

of candidate artificial organs, bioengineered tissues, and other novel devices face serious challenges and uncertainties. A viable path for developing many preventive therapies (e.g., some types of cancer chemoprevention) has not been elucidated.

新薬を販売するまでにかかるコストは、現在8～17億ドル⁵にもなると見積もられており、革新的でリスクの大きい薬剤や、希少な疾患や低所得者に主に見られる疾患の治療などへ投資する場合の大きな障害となっている。抗生物質のような公衆衛生の目標にきわめて重要な分野での製品開発は、ここ10年間で著しく減速した。人工臓器の候補、バイオ組織、その他新たな機器の発明者は、深刻な課題と不確定性に直面している。多くの予防的治療法(例えば、癌の化学的予防法の一つ)を開発するための実現可能な道のりは、いまだ明らかになっていない。

³ For purposes of this document the terms *novel* or *new* refer to applications for medical products of a type that have never before been submitted to the Agency (i.e., new molecular entity - NME).

⁴ See <http://www.fda.gov/cdrh/consumer/mda/index.html>.

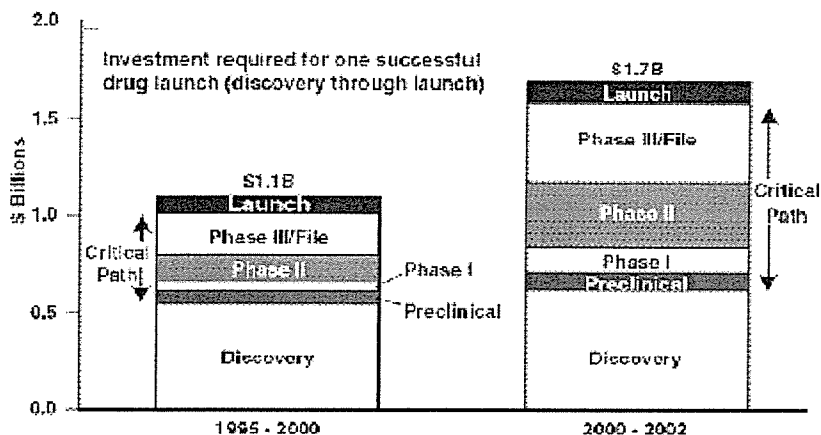
⁵ Tufts Center for the Study of Drug Development, *Background: How New Drugs Move Through the Development and Approval Process*, Boston: November 2001; and Gilbert J, P Henske, and A Singh, "Rebuilding Big Pharma's Business Model," *In Vivo, the Business & Medicine Report*, Windhover Information, Vol.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

³ 本文書の目的から、「新規～」や「新～」という用語は、FDAにこれまでに提出されていないタイプの医療品の申請に関連して用いる(例えば、新分子化合物—NME)。

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

⁵ Tufts Center for the Study of Drug Development, *Background: How New Drugs Move Through the Development and Approval Process* (解説：新薬の開発方法と認可プロセス), Boston: November 2001、および、Gilbert J, P Henske, and A Singh, "Rebuilding Big Pharma's Business Model (巨大製薬会社のビジネスモデルの再構築)," *In Vivo, the Business & Medicine Report*, Windhover Information, Vol. 21, No. 10, November 2003.

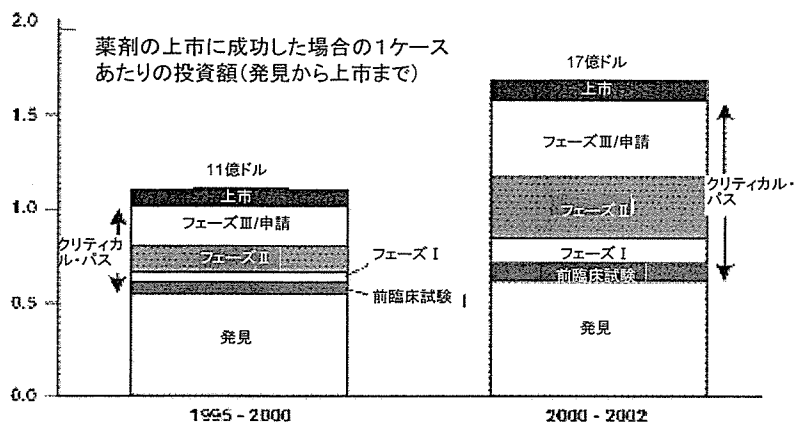
Figure 3: Investment Escalation per Successful Compound



SOURCE: Windhover's In Vivo: The Business & Medicine Report, Bain drug economics model, 2003

The figure shows one estimate of the total investment required to "launch" (i.e., market) a successful drug in two time periods. Most of the recent cost increases are within the "critical path" development phase, between discovery and launch.

図 3: 成功した化合物についての投資の上昇



Windhover's In Vivo: Business & Medicine Report, Bain drug economics model, 2003 より抜粋

図は、新薬の「上市」(すなわち、市販)に成功した場合の1ケースあたりの総投資の見積もり額を2つの時期で比較したもの。発見から上市の間で最近最もコストが増加しているのは、「クリティカル・パス」開発フェーズの期間である。

Figure 4: The Critical Path for Medical Product Development

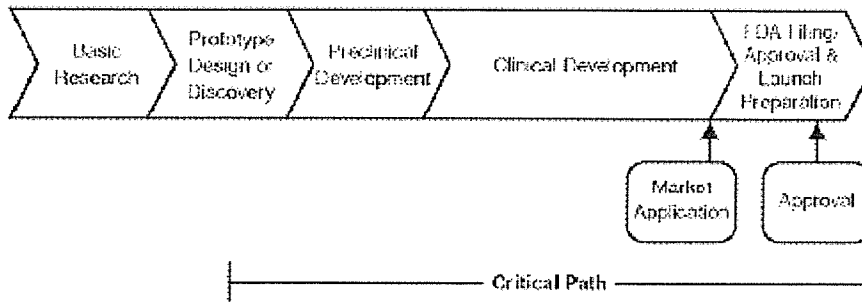


Figure 4 shows an idealized "critical path" that encompasses the drug, biological product, and medical device development processes. At the far left, ideas coming out of basic scientific research enter into an evaluation process (prototype design or discovery). In drug development the "discovery" process seeks to select or create a molecule with specific desired biological activities. Medical device development is generally much more iterative, so that prototypes often build on existing technologies.

The critical path begins when candidate products are selected for development. They then undergo a series of successively more rigorous evaluation steps as they move from left to right along the path. A low percentage of candidates entering preclinical development survive to the market application stage.

図4: 医療品開発のためのクリティカル・パス

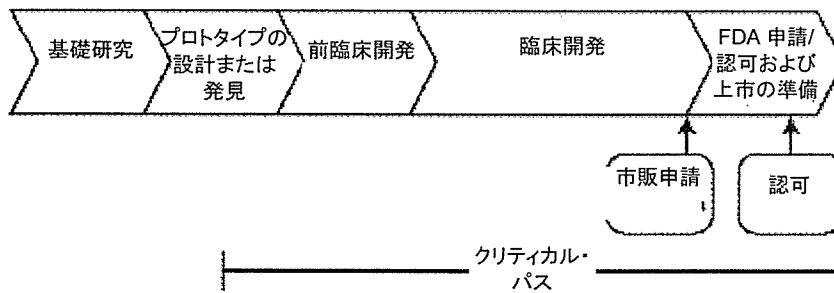


図4は、薬剤、生物製剤、医療機器の3種の開発過程を含む理想的な「クリティカル・パス」を示す。左端で基礎科学の研究から生まれたアイデアが評価プロセスに入る(プロトタイプ的设计または発見)。薬剤の開発における「発見」プロセスは、特定の望ましい生物活性をもつ分子を選別または創造しようとするものである。医療機器開発では、一般に反復回数が多いので、プロトタイプは既存の技術を基に構築されることが多い。

クリティカル・パスは開発の候補製品が選別されたときに始まる。次に、候補製品はパスに沿って左から右に進み、より厳密な評価を受けることになる。前臨床段階に入った候補製品のごく一部が、市販申請段階に到達する。

Recent basic science achievements promise significant payoffs in human health, but these potential benefits are threatened by low productivity — measured by the high costs and high risks of failure in the current development processes and the declining number of successful products reaching patients. Often, developers are forced to rely on the tools of the last century to evaluate this century's advances. And the situation does not appear to be improving.

Recent data suggest that the investment required to launch a new drug has risen 55 percent during the last five years (Figure 3).

Pharmaceutical, biotechnology, and medical device productivity appears to be declining at the same time that the costs to develop a small number of treatments are rising.

最近の基礎科学の成果はヒトの健康にかなりの利益を約束しているが、この潜在的な利益は低生産性—現在の開発プロセスにおける高額なコストと失敗の高リスク、さらに合格した製品が患者まで至る数が減少していること—によって脅かされている。開発者は、今世紀の進歩を評価するのに前世紀のツールに頼らざるを得ないことが多い。そして、状況は依然として改善されていないように見える。最近のデータによると、新薬の開発に必要な投資額がこの5年間で55%上昇している(図3)。小数の治療法を開発するコストが上昇する反面、医薬品、バイオテクノロジー、医療機器の生産性が減少しているように見える。

If biomedical science is to deliver on its promise, scientific creativity and effort must also focus on improving the medical product development process itself, with the explicit goal of robust development pathways that are efficient and predictable and result in products that are safe, effective, and available to patients. We must modernize the critical development path that leads from scientific discovery to the patient (Figure 4).

生物学がその約束を果たそうとすれば、強固な開発経路を目標として明確に定め、科学的な創造と努力を医療品開発過程自身の改善にも注がなければならない。その開発経路は効率的で予測可能であり、その経路によって作り出された製品は患者にとって安全で有効で利用可能なものでなければならない。科学的発見から患者に至るまでの重要な開発経路を近代化しなければならない(図4)。

In response to the widening gap between basic biomedical knowledge and clinical application, governments and the academic community have undertaken a range of initiatives. After decades of investment in basic biomedical research, the focus is widening to include *translational research* — multidisciplinary scientific efforts directed at "accelerating therapy development" (i.e., moving basic discoveries into the clinic more efficiently).⁶ Notable are:

基礎生物学の知識と臨床応用の間のギャップの拡大に対して、政府

Often, developers are forced to use the tools of the last century to evaluate this century's advances

開発者は、今世紀の進歩を評価するのに前世紀のツールに頼らざるを得ないことが多い

と学界は様々なイニシアチブを取ってきた。基礎医学研究への数10年間の投資の後、対象が拡大され、トランスレーショナル・リサーチ「治療法開発の加速」（すなわち、基礎的な発見から臨床までのより効率的な進め方）に向けての多くの専門分野にわたる取り組みを含むものとなってきた。注目に値するものとしては、以下のものがある：

- National Institutes of Health (NIH) *Roadmap*, announced in September 2003. This is a series of initiatives intended to "speed the movement of research discoveries from the bench to the bed side"⁷
- 米国立衛生研究所(NIH)のロードマップ、2003年9月に公表。これは、「試験室での研究発見から臨床への移動を加速する」ことを目途とする一連のイニシアチブである⁷。

⁶Finkelstein R, T Miller, and R Baughman, "The Challenge of Translational Research—A Perspective from the NINDS," *nature neuroscience supplement*, Vol. 5, November 2002.

⁷See nihroadmap.nih.gov/overview.asp.

⁶Finkelstein R, T Miller, and R Baughman, "The Challenge of Translational Research—A Perspective from the NINDS (トランスレーショナル・リサーチの課題—NINDS(米国立神経疾患・脳卒中研究所)の視点)," *nature neuroscience supplement*, Vol. 5, November 2002.

⁷ nihroadmap.nih.gov/overview.aspを参照。

Figure 5: Research Support for Product Development

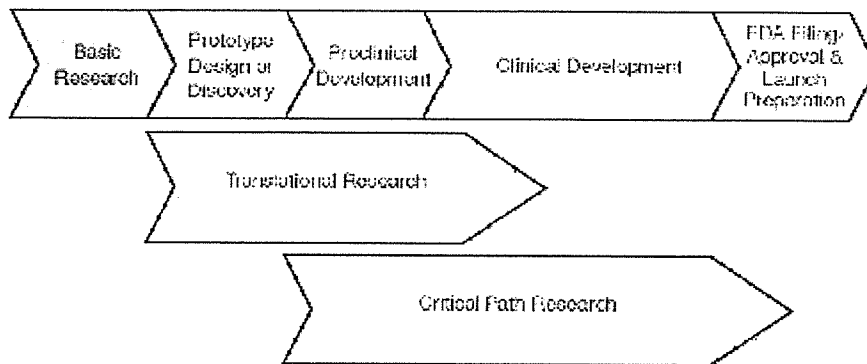


Figure 5 shows how different types of research support the product development process. **Basic research** is directed towards fundamental understanding of biology and disease processes. Basic research provides the foundation for product development as well as translational and critical path research. **Translational research** is concerned with moving basic discoveries from concept into clinical evaluation and is often focused on specific disease entities or therapeutic concepts. **Critical path research** is directed toward improving the product development process itself by establishing new evaluation tools.

The clinical phase of product development also depends on the clinical research infrastructure. One of the objectives of NIH's "Roadmap Initiative" is strengthening this infrastructure.

図 5: 製品開発のための研究支援

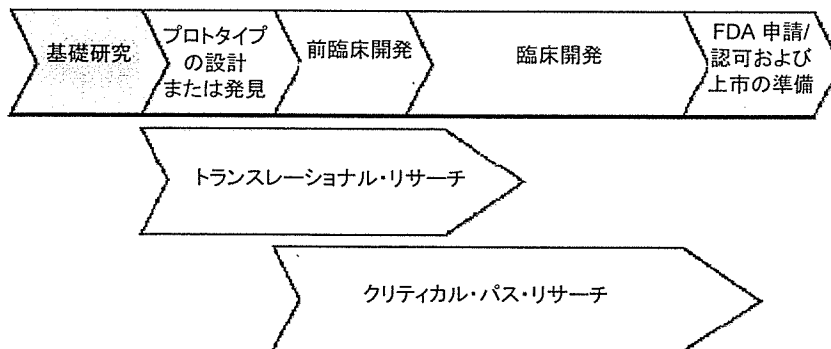


図 5 は、様々な研究が製品開発過程を支えていることを示す。基礎研究は、生物学と疾患過程の基本的理解に向けられる。基礎研究は、トランスレーショナル・リサーチやクリティカル・パス・リサーチ、さらに製品開発への基礎を与える。トランスレーショナル・リサーチは基礎的な発見の概念から臨床評価までの動きに関するもので、特定疾患や治療概念を扱うことが多い。クリティカル・パス・リサーチは、新しい評価ツールの構築による製品開発過程そのものに向けられる。

製品開発の臨床フェーズは臨床研究のインフラにも依存する。NIHの「ロードマップ・イニシアチブ」の目的の一つはこのインフラを強化することである。

- National Cancer Institute's (NCI) Specialized Programs of Research Excellence (SPOREs)⁸
 - MdBIO, a private nonprofit corporation that supports the growth of bioscience in Maryland ⁹
 - The European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) is committed to making translational research a part of all cancer clinical trials.¹⁰
 - The British government announced the National Translational Cancer Research Network to facilitate and enhance translational research in the United Kingdom.¹¹
- 米国立癌研究(NCI)の特定優良研究プログラム(SPORE)⁸
 - MdBIO、バイオ科学の成長を支えているメリーランド州の民間非営利会社⁹
 - 癌の研究と治療のためのヨーロッパ共同体 (EORTC)は、トランスレーショナル・リサーチを全ての癌の臨床試験の一部とすることを表明している¹⁰
 - 英国政府は、英国国立癌応用研究ネットワークによってイギリス国内のトランスレーショナル・リサーチを支援し促進すると発表した¹¹

“Massive investments in one part of the network are likely to be at least partly wasted unless the other links are strengthened as well”

「ネットワークの一部への大規模な投資は、他のリンクも同様に強化しなければ、少なくとも無駄になる部分が出てくるようである」

Although necessary for product development, these translational research efforts will not yield the hoped-for results without an analogous focus on downstream development concerns. As one group has observed, "Massive investments in one part of the network are likely to be at least partly wasted unless the other links are strengthened as well."¹² A third type of scientific research is urgently needed, one that is complementary to basic and translational research, but focuses on providing new tools and concepts for the medical product development process — the steps that must be taken to get from selection of a laboratory prototype to delivery of an effective treatment to patients. We call this highly targeted and pragmatic research *critical path research* because it directly supports the critical path for product development success (Figure 5).

このトランスレーショナル・リサーチは製品開発にとって必要ではあるが、下流開発の問題にも同様の焦点を当てなければ望む結果は得られない。あるグループが見出したように、「ネットワークの一部への大規模な投資は、他のリンクも同様に強化しなければ、少なくとも無駄になる部分が出てくるようである¹²。」第3のタイプの研究が緊急に必要なとなっている。この第3のタイプの研究とは、基礎研究とトランスレーショナル・リサーチを補完するもので、医療品開発過程—試験室のプロトタイプの選別から有効な治療を患者に提供するまでに実施される諸々のステップーに対して新しいツールと概念を与えることを専門に行う研究のことである。このかなりの的を絞った実践的な研

究は、製品開発の成功に向けてクリティカル・パスを直接支援するため、クリティカル・パス・リサーチと呼ぶことにする。(図5)

Negotiating the Critical Path

クリティカル・パスへの取り組み

To get medical advances to patients, product developers must successfully progress along a multidimensional *critical path* that leads from discovery or design concept to commercial marketing.

医療の進歩を患者に還元するためには、製品開発者は、発見や設計概念から製品販売に至る多次元的なクリティカル・パスに従って、事を進めていく必要がある。

⁸See http://spores.nci.nih.gov/applicants/guidelines/guidelines_full.html#1b.

⁹See www.mdbio.org.

¹⁰Eggermont A and H Newell, "Translational Research in Clinical Trials: The OnlyWay Forward," *European Journal of Cancer*, Elsevier Science,37 (2001). EORTC also set up in October 2002 the Translational Research Advisory Committee to support and provide expert advice on translational research projects conducted within EORTC.

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

¹²Baumann M,SM Bentzen,W Doerr,MC Joiner,M Saunders, et al., "The Translational Research Chain: Is It Delivering the Goods?,"*Int. J. Radiation Oncology Biol.Phys.*,Vol 49,No. 2, 2001, Elsevier Science.

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

⁹ www.mdbio.orgを参照。

¹⁰Eggermont A and H Newell, "Translational Research in Clinical Trials: The OnlyWay Forward (臨床試験におけるトランスレーショナル・リサーチ：前進への唯一の方法)," *European Journal of Cancer*, Elsevier Science,37 (2001)。EORTCはまた、2002年10月に、部内で実施されるトランスレーショナル・リサーチに支援と専門的助言を与えるトランスレーショナル・リサーチ諮問委員会を設立した。

¹¹Rowett, L, "U.K. Initiative to Boost Translational Research (英国のイニシアチブによるトランスレーショナル・リサーチの推進)," *Journal of the National Cancer Institute*,Vol. 94,No. 10,May 15,2002。

¹²Baumann M,SM Bentzen,W Doerr,MC Joiner,M Saunders, et al., "The Translational Research Chain: Is It Delivering the Goods? (トランスレーショナル・リサーチ連鎖は恩恵をもたらしているか),"*Int. J. Radiation Oncology Biol.Phys.*,Vol 49,No. 2, 2001, Elsevier Science。

Currently, a striking feature of this path is the difficulty, at any point, of predicting ultimate success with a novel candidate. For example, a new medicinal compound entering Phase 1 testing, often representing the culmination of upwards of a decade of preclinical screening and evaluation, is estimated to have only an 8 percent chance of reaching the market. This reflects a worsening outlook from the historical success rate of about 14 percent.¹³ In other words, a drug entering Phase 1 trials in 2000 was not more likely to reach the market than one entering Phase 1 trials in 1985.¹⁴ Recent biomedical research breakthroughs have not improved the ability to identify successful candidates.

現在のこのクリティカル・パスの顕著な特徴は、新規候補の医薬品や治療における最終的な成功を、どの時点においても予測することが困難なことにある。例えば、新薬用化合物がフェーズ1の試験に入り、前臨床スクリーニングや評価を10年以上続けても、市販までに至る見込みは8%に過ぎないと見積もられている。約14%という以前の成功率からみると、見通しはかなり悪化している¹³。別な言い方をすれば、2000年にフェーズ1試験に入った薬剤は、1985年にフェーズ1試験に入った薬剤よりも市販までに至る可能性が低かったということである¹⁴。最近では生物医学研究が飛躍的に進歩しているが、成功する候補を特定する点においてはほとんど改善できていない。

The goal of critical path research is to develop new... scientific and technical tools... that make the development process itself more efficient and effective

クリティカル・パス・リサーチの目標は・・・科学的・技術的に新しいツールを開発することであり、このツールは、開発過程そのものをより効率的、かつ効果的にする・・・

The main causes of failure in the clinic include safety problems and lack of effectiveness: inability to predict these failures before human testing or early in clinical trials dramatically escalates costs. For example, for a pharmaceutical, a 10-percent improvement in predicting failures before clinical trials could save \$100 million in development costs per drug.¹⁵ In the case of medical devices, current capacity for technological innovation has outstripped the ability to assess performance in patients, resulting in prolonged delays between design and use. For very innovative and unproven technologies, the probability of an individual product's success is highly uncertain, and risks are perceived as extremely high. Whole fields may stagnate as a result of the failure of early products. The goal of critical path research is to develop new, publicly available scientific and technical tools — including assays, standards, computer modeling techniques, biomarkers, and clinical trial endpoints — that make the development process itself more efficient and effective and more likely to result in safe products that benefit patients. Such tools will make it easier to identify earlier in the process those products that do not hold promise, thus reducing time and resource investments, and facilitating the process for development of medical products that hold the most promise for patients.

臨床における失敗の主な原因には、安全性の問題と有効性の欠如がある。ヒトによる治験や臨床試験の早い段階でこの失敗を予測できないために、膨大なコストの高騰を招いている。例えば、医薬品の場合、臨床試験の前に失敗を予測する精度が10%改善されると、開発費を1

薬剤あたり1億ドル削減することが可能である¹⁵。医療機器の場合は、現在の技術革新の能力の方が、患者に適用した場合の性能を評価する能力より勝っているため、機器の設計から機器が使われるまでの遅延を増長している。非常に革新的で今だ立証されていない技術については、個々の製品の成功の可能性はかなり不確かで、リスクは極端に高いと考えられる。初期製品の失敗によって、全ての分野が停滞することになる。クリティカル・パス・リサーチの目標は、アッセイ、基準、コンピュータモデリング技術、バイオマーカー、臨床試験のエンドポイントなど、一般向けの科学的・技術的に新しいツールを開発することにある。このツールは、開発過程そのものをより効率的、かつ効果的にし、その結果、患者にとって利益となる安全な製品が作り出されることになる。このようなツールによって、早い段階で、製品が期待できるものではないことを判定することが可能となり、これにより時間と投資資源を節約することができ、さらには、患者に最も期待できる医療品の開発をスムーズに進めることができるようになる。

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*.

¹³ Gilbert J,P Henske,and A Singh,"Rebuilding Big Pharma's Business Model (巨大製薬会社のビジネスモデルを再構築する)," *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 (新技術、開発製品、および漸減率：間近に迫った研究開発革命)," 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 (研究開発の革命：ゲノム科学と遺伝学は薬剤開発のコストと時間にどのような影響をおよぼすか)," in *PARAXEL'S Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2002/2003*。

Scientific and Technical Dimensions Along the Critical Path

クリティカル・パスに沿った科学的・技術的な次元

Whether working with devices, drugs, or biologicals — medical product developers must negotiate three crucial scientific/technical dimensions on the critical path from scientific innovation to commercial product (Table 1 on the following page). These three dimensions are interdependent, and in none is success assured. The vast majority of development costs are attributable to these three dimensions.

医療機器、薬剤、生物製剤のいずれを取り扱うかに関わらず、医療品の開発者は、科学的革新から市販製品に至るクリティカル・パスの3つの困難な科学的/技術的次元(次ページの表1)をうまく処理しなければならない。これら3つの次元は、互いに独立したもので、どの1つも成功が保証されてはいない。開発費のほとんどは、この3つの次元に起因している。

Developers must manage the interplay between each dimension from the earliest phases of development. For example, the first dimension — **ensuring product safety** — is crucial to consider when designing a drug molecule, choosing production cell lines or reference strains for biological production, or selecting biomaterials for an implanted medical device (Figure 6 on the following page).

The traditional tools used to assess product safety — animal toxicology and outcomes from human studies — have changed little over many decades and have largely not benefited from recent gains in scientific knowledge. The inability to better assess and predict product safety leads to failures during clinical development and, occasionally, after marketing.

開発者は、開発の初期フェーズから各次元間の相互作用をうまく処理していかなければならない。例えば、最初の次元—製品の安全性確保—は、薬物分子を設計するとき、生物製剤生産において生産細胞株や参考菌株を選択するとき、埋め込み型医療機器の生体材料を選別するときなどに必ず考慮しなければならない(次ページの図6)。製品の安全性を査定するのに用いる伝統的なツール—動物毒性やヒト試験の成果—は何十年もの間少しも変わっておらず、最近の科学的知見からの恩恵にほとんど浴していない。製品の安全性をうまく査定したり予測したりできないために、臨床開発段階や、ときには市販の後で失敗に帰することもある。

The second dimension, **demonstrating the medical utility** of a new product — showing that it will actually benefit people — is the source of innumerable failures late in product development. Better tools are

needed to identify successful products and eliminate impending failures more efficiently and earlier in the development process. This will protect subjects, improve return on R&D investment, and bring needed treatments to patients sooner.

次の次元である新製品の有用性の実証—人々にとって実際に有益であることを示すこと—は、製品開発の最終段階で数え切れないほどの失敗をもたらしている。成功する製品を特定したり、開発過程のより早い段階で、より効率的に差し迫った失敗を排除したりするための、より良いツールが必要である。このことは被験者を守り、研究開発への投資の収益率を改善し、患者にとって必要な治療をより早く提供することにつながる。

A number of authors have raised the concern that the current drug discovery process, based as it is on *in vitro* screening techniques and animal models of (often) poorly understood clinical relevance, is fundamentally unable to identify candidates with a high probability of effectiveness.^{16,17} The current scientific understanding of both physiology and pathophysiologic processes is of necessity reductionistic (e.g., is knowledge at the gene, gene expression or pathway level) and does not constitute knowledge at the level of the systems biology of the cell, organ, or whole organism, and certainly does not reach a systems understanding of the pathophysiology of particular diseases. Reaching a more systemic and dynamic understanding of human disease will require major additional scientific efforts as well as significant advances in bioinformatics. Nevertheless, progress in discovery will continue,¹⁸ and as candidates emerge, the best tools available should be used for their evaluation. This will require strengthening and rebuilding the relevant disciplines (e.g., physiology, pharmacology, clinical pharmacology) and working to identify ways to bridge between the laboratory and the whole organism and correlate early markers of safety and benefit with actual outcomes in patients.

数多くの論文で、*in vitro*のスクリーニング技術や臨床との関連性があり分かっていない動物モデルに基礎を置くような現在の薬剤開発過程では、基本的に、有効性の高い候補を特定できないのではないかという懸念が提示されている^{16,17}。生理学と病態生理学的過程に関する現在の科学的理解は、必要にせまられて還元主義に陥っており(例えば、遺伝子、遺伝子発現、経路レベルでの知識)、細胞、器官、生体全体などのシステム生物学のレベルでの知識を欠き、おそらく、特定の疾患に対して病理生理学によるシステム理解までは到達していないと考えられる。ヒトの疾患のより全体的でダイナミックな理解に達するためには、生命情報科学の急速な進歩以外に、さらに専門的な科学的取り組みが必要とされている。画期的な発見が続き¹⁸、候補となる医療品も出現してきているが、それらを評価するための最適なツールが必要なのである。そのためには、関連分野(例えば、生理学、薬理学、臨床薬理学)の強化と再構築、さらに、試験室と生体全体を橋渡しする方法の特定や安全性のマーカート、患者の実際の利益との早い段階で

の関連付けなどが要望されている。

¹⁶ Duyk J, "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.

¹⁶ Duyk J, "Attrition and Translation (消耗とトランスレーション)," *Science*, Vol. 302, October 24, 2003.

¹⁷ Horrobin DF, "Modern Biomedical Research: An Internally Self-Consistent Universe with Little Contact with Medical Reality? (現代生物医学研究：医療現場との接触なしで内部に自己矛盾のない世界が可能か)," *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 2, No. 2, February 2003.

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

This table refers to scientific and technical dimensions. Other business dimensions, (e.g. obtaining capital, intellectual property considerations, marketing and distribution arrangements) are not within the scope of this table.

表 1:クリティカル・パスの3つの次元

次元	定義	活動例
安全性の査定	開発の各段階で製品が十分に安全であることを示す	<ul style="list-style-type: none"> •前臨床:初期のヒト試験で製品が十分安全であることを示す •安全性に問題のある製品を早い段階で排除する •臨床:製品が市場に出回った段階で十分安全であることを示す
医療の有用性の実証	製品がひとに利益をもたらすことを示す	<ul style="list-style-type: none"> •前臨床:有効性の高い妥当な設計(医療機器)や候補(薬剤)を選別する •臨床:ひとに有効であることを示す
工業化	試験室の概念やプロトタイプから製品製造へ進む	<ul style="list-style-type: none"> •高品質の製品を設計する <ul style="list-style-type: none"> -物理的設計 -特徴付け -仕様 •大量生産能力を高める <ul style="list-style-type: none"> -増産体制 -品質管理

本表は科学的、技術的な次元に関するものである。その他のビジネス次元(例えば、資金調達、知的所有権、市販、流通手段)については、本表の範囲外である。

Figure 6: Working in Three Dimensions on the Critical Path

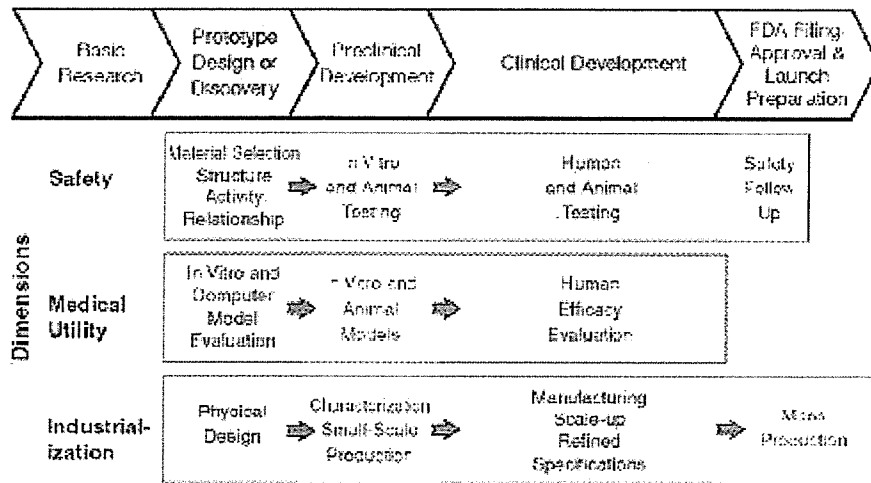


Figure 6 is a highly generalized description of activities that must be successfully completed at different points and in different dimensions along the critical path. Many of these activities are highly complex — whole industries are devoted to supporting them. Not all the described activities are performed for every product, and many activities have been omitted for the sake of simplicity.

図 6: クリティカル・パスの 3 つの次元における作業

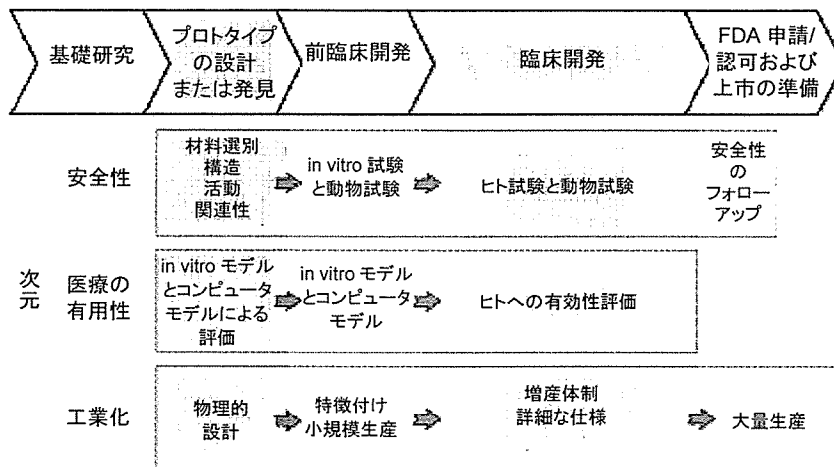


図 6 は、クリティカル・パスに沿って各次元の各項目で確実に成功させる必要のある活動を、かなり一般化して記述している。これらの活動の多くは非常に複雑である — 医療業界全体でこれらの活動の支援を行っている。各製品については記載した全ての活動が実施されているのではなく、また、多くの活動は簡略化のために省略されている。