

In addition, it is likely that more interest will develop in earlier "proof-of-concept" trials that seek to confirm activity in humans before a commitment to full-scale development is made. The FDA is working to facilitate such studies.

また、フルスケールの開発に着手する前にヒトでの活動を確認するために、早い段階での「実演」試験に対する関心が高まっている。FDAはこのような研究に対する支援を行っている。

The final dimension on the critical path can be described as the **industrialization process** — turning a laboratory concept into a consistent and well-characterized medical product that can be mass produced. The challenges involved in successful industrialization are complex, though highly underrated in the scientific community. Problems in physical design, characterization, manufacturing scaleup and quality control routinely derail or delay development programs and keep needed treatments from patients. These problems are often rate-limiting for new technologies, which are frequently more complex than traditional products and lack standard assessment tools.

クリティカル・パスの最後の次元は、工業化過程—試験室の概念を大量生産が可能な規格化されて十分特徴付けられた医療品に変換する過程—と呼ばれている。工業化を成功させるための取り組みは複雑であるが、学界ではほとんど無視されている。物理的設計、特徴付け、増産体制、品質管理などで問題が発生すると、ルーチン作業に狂いが生じるか開発計画の遅延を招き、さらに、必要な治療を患者から遠ざけてしまう。新しい技術は、従来の製品よりも混乱を招くことが多く、また標準的な査定ツールを欠いているため、これらの問題によって制約を受けることが多い。

A Better Product Development Toolkit Is Urgently Needed

より良い製品開発用ツールが緊急に必要

It is clear to FDA scientists, who have a unique vantage point and experience base, that a better product development toolkit is urgently needed. The Agency oversees all U.S. human trials and development programs for investigational medical products. As part of its regulatory role, FDA works with the scientific community to set the clinical and technical standards used in development. During the clinical phases of product development, Agency scientists conduct ongoing reviews of product safety, efficacy, and quality data. At the marketing application stage, data submitted by medical product sponsors are evaluated against the established scientific standards.

FDA scientists are in frequent communication with industry and academic scientists over development issues (Figure 7). Agency reviewers see the successes and associated best practices as well as

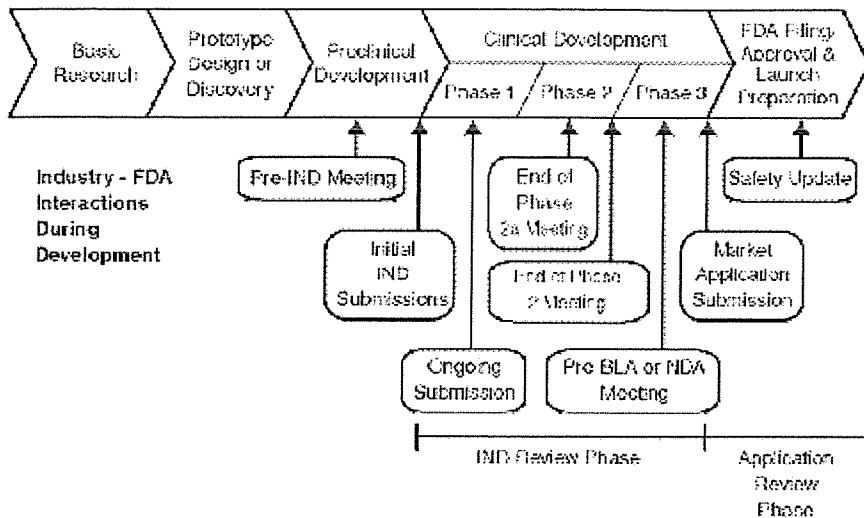
the failures, slowdowns, barriers, and missed opportunities that occur during the course of product development. In addition, data on product testing, safety evaluation, and clinical trials are stored in the millions of pages of FDA files. FDA reviewers oversee the totality of the preapproval development process. Because of this perspective, FDA reviewers are in a unique position to help identify common themes and systematic weaknesses across similar products and can draw important lessons from what they see.

FDAの科学者は、独特の視点と経験基盤を持っているので、より良い製品開発ツールが緊急に必要であることを明確に認識している。FDAは、治験用の医療品に関するアメリカ国内でのヒト試験と開発プログラムを監視している。規制当局の役割として、FDAは学界と共同で、開発に用いられる臨床基準と技術基準を設定している。製品開発の臨床フェーズでは、FDAの科学者は、製品の安全性、有効性、品質に関するデータを継続的に審査している。市販申請段階では、医療品会社から提出されたデータを、確立した科学的基準に照らして評価している。FDAの科学者は、開発上の問題について、企業や学界の科学者と頻繁に連絡を取り合っている(図7)。FDAの審査官は、製品開発段階で発生する失敗、遅延、障害、機会喪失以外に、成功事例やそのベストプラクティスについても調査を行っている。さらに、製品試験、安全性評価、臨床試験のデータは、数100万ページに及ぶFDAファイルに保管される。FDA審査官は、認可前の開発過程を全て監視する。このような点で、FDA審査官は、類似の製品に共通する課題や系統的な短所を特定できるというユニークな位置を占めており、独自に調べたものから有用な教訓を引き出すことができる。

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

¹⁸ Glassman RH, and AY Sun, "Biotechnology: Identifying Advances from the Hype (バイオテクノロジー：誇大広告から進歩を特定する)," *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 3, No. 2, February 2004.

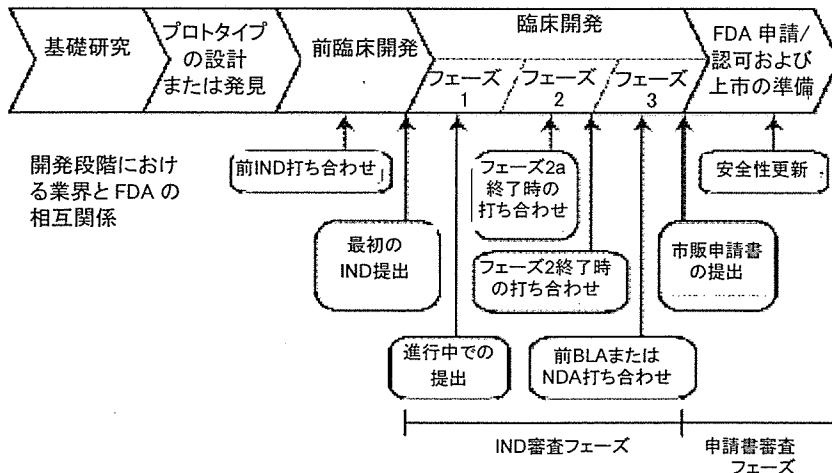
Figure 7: Industry - FDA Interactions During Drug Development



This figure depicts the extensive industry-FDA interactions that occur during product development, using the drug development process as a specific example.⁴ Developers often meet with the agency before submitting an investigational new drug application (IND) to discuss early development plans. An IND must be filed and cleared by the FDA before human testing can commence in the United States. During the clinical phase, there are ongoing submissions of new protocols and results of testing. Developers often request additional meetings to get FDA agreement on the methods proposed for evaluation of safety or efficacy, and also on manufacturing issues.

* Note. Clinical drug development is conventionally divided into 3 phases. This is not the case for medical device development. This is why preceding figures look slightly different

図 7: 開発段階における業界と FDA の相互関係



本図では、薬剤開発過程を例に、製品開発段階で行われる製薬業界と FDA の間の広範な相互関係について記述している*。開発者は新薬の治験申請 (IND)を提出する前に、初期開発計画について FDA と協議することが多い。米国では、ヒト試験を実施する前に、IND を提出し、FDA の審査をパスしなければならない。臨床フェーズでは、新しい試験計画書と試験結果が進行中に提出される。開発者は、安全性や有効性の評価のための方法や製造上の問題についても、FDA の了解を得るために、追加の打ち合わせを要請することが多い。

注: 臨床薬開発では、通常 3 つのフェーズに分かれる。医療機器の開発ではこういうことはない。上図が若干異なって見えるのはそのためである。

Agency
reviewers
see the
successes...
failures...
and
missed
opportunities

FDAの審査官
は・・・失敗・・・
機会喪失のほか、
成功事例に
についても調べる

Few other groups of physicians and scientists are positioned to see so much of the broad picture. Of course, industry scientists encounter these problems in terms of their own product portfolios, but often lack cross-cutting information about an entire product area, or complete information about techniques that may be used in areas other than theirs. Academic programs focused on the medical product development process are rare and, at present, cannot be informed by FDA's broad experience with often confidential information.

In fact, since the details of most failed programs cannot possibly be shared publicly or for applied research purposes, FDA holds the only broad, cross-cutting knowledge about how certain investigational products fail, why certain therapeutic areas remain underdeveloped, and when certain development hurdles persist despite advances in technology that could mitigate them. Indeed, these failures may trigger regulatory actions such as putting *clinical holds* on human trials, or turning down applications. In the course of such an action, FDA identifies problems and offers advice on how to overcome them. Advice given to product developers is based on FDA's experience with the totality of other applications and FDA's efforts to keep up with the latest science; it does not reflect specific proprietary information from individual applications. Despite these efforts, the ability of product developers and FDA scientists to overcome development challenges is often confounded by the limitations of current tools to address development challenges.

その他の医師や科学者は、このように広範な図面を見るのが少ない。もちろん、企業の科学者は自分の生産ラインに関する問題に出会うことはあるが、製品の全分野に渡る情報や他の分野で使用される技術に関する完備した情報については知らないことが多い。医療品開発過程に的を絞った学界の計画は少なく、あったとしても、現在、FDAの広範な経験は機密情報であることが多いため、この経験を計画に生かしてもらえない。実際、大半の失敗した計画の詳細は公的に、または応用研究目的では共有することができないため、FDAは、ある治験用製品が失敗した経緯、ある治療分野が未開発のままである理由、ある開発の困難さを解消する技術上の進歩があるにもかかわらずその困難さが続く時期などについて、唯一、全体にわたる横断的な知識を有している。確かに、これらの失敗は、ヒト試験を中止したり、申請を却下したりするような規制措置の引き金となる。このような措置をとる場合、FDAは問題を特定し、その問題を解決する方法について助言を行う。開発者に与えられる助言は、他の全ての申請に関する経験と、常に取り入れられている最新の科学に基づいている。すなわち個々の申請に限った独占的な情報によるものではない。これらの取り組みにもかかわらず、製品開発者とFDA科学者が開発の難題を克服していく取り組みは、開発の難題を処理するツールの不足によって、現在十分にはその効力が発揮されていない。

Figure 8: Problem Identification and Resolution During the FDA Product Review Process

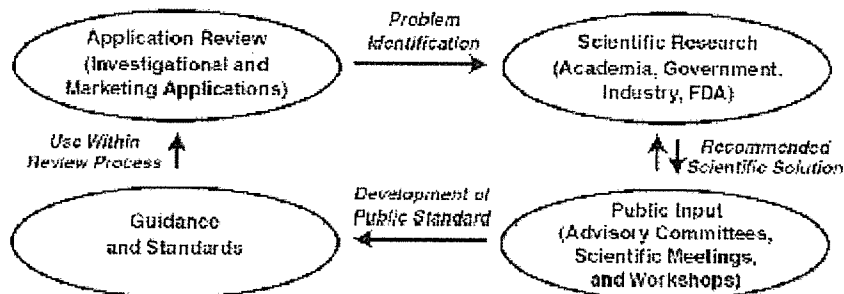


Figure 8 shows how FDA's review and oversight of clinical trials and marketing applications lead to a cycle of problem identification and attempted resolution. Recurring problems identified during review trigger efforts to develop scientific solutions to prevent such problems in future applications. Multiple cycles of research and public input may be required. 'Public standards' include, for example, accepted laboratory test methods, animal efficacy models or safety test protocols, clinical trial designs or endpoints, and clinical monitoring methods. Once publicly accepted, these tools may be used by all developers. FDA often seeks international acceptance of such standard tools, thus reducing unnecessary animal or human testing worldwide.

図 8: FDA の製品審査過程における問題の特定と解決

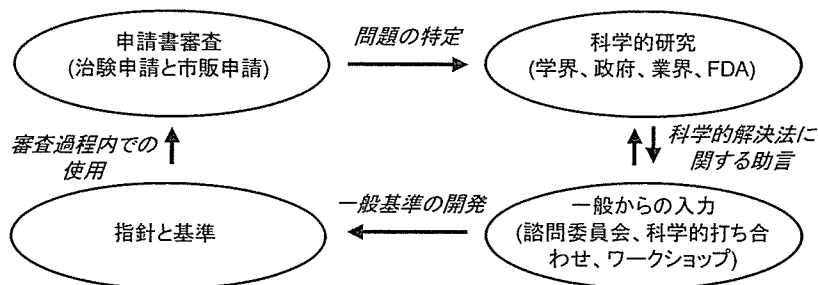


図 8 は、FDA が行う臨床試験と市販申請の審査と監視による、問題の特定から解決策にいたるまでの一連のサイクルを示す。審査で特定された再発性のある問題が引き金となって、FDA は今後の申請で類似の問題が発生することを防止するために科学的解決策の開発に取り組むことになる。研究の繰り返しや一般からの入力が必要となることがある。「一般基準」には、例えば、一般に認められた臨床試験方法、有効な動物モデル、安全性試験計画書、臨床試験設計、エンドポイント、臨床監視方法などがある。これらのツールは、ひとたび一般に受け入れられると、全ての開発者によって使用される。FDA はこのような基準ツールを国際的に受容してもらう取り組みを行っており、不必要な動物試験やヒト試験を世界的規模で減らしていきたいと考えている。

When the tools and concepts fall short, FDA works proactively with product developers and the scientific community to identify and resolve critical development problems and stimulate research, encouraging the development of solutions. The Agency often makes this information available to the public through guidance documents that synthesize current knowledge on approaches to development problems, or, as appropriate, through workshops, or peer reviewed publications (Figure 8). Guidance documents can also help ensure that FDA's safety and effectiveness standards in a particular area of product development are up to date.

ツールと概念が不十分である場合には、FDAは率先して、製品の開発者や学界とともに重要な開発上の問題の特定や解決にあたり、解決法の開発に結びつくような研究を推し進めている。FDAは、この情報を一般にも利用できるように、開発問題にアプローチするための最新の知識をまとめた指針を公開することがある。また、必要なときは、ワークショップを開催したり、同業者向けの刊行物を発行したりもしている(図8)。この指針は、製品開発の特定分野に関するFDAの安全性と有効性の基準を更新する場合にも利用される。

Sponsors report that the availability of FDA guidance documents¹⁹ often substantially decreases uncertainties associated with product development. Our own research has confirmed this. For example, compared to device development lacking FDA guidance, medical devices developed in areas with extant FDA guidance documents are almost twice as likely to be approved after the initial review process and are approved in a third less time.²⁰ FDA has undertaken efforts to develop such guidances in some of the most crucial public health issues.

企業は、FDAの指針¹⁹によって製品開発に関する不確定性が根本的に減少することがあることを報告している。このことは、FDAの研究で確かめられている。例えば、FDA指針を欠く機器の開発と比較して、FDA指針が存在する分野での医療機器開発は、最初の審査過程後に、ほぼ2倍の確率で認可され、3分の1の開発期間で済んでいる²⁰。FDAは、最も重大な公衆衛生のいくつかの問題で、このような指針の開発に取り組んできている。

There is currently an urgent need for additional public-private collaborative work on applying technologies such as genomics, proteomics, bioinformatics systems, and new imaging technologies to the science of medical product development. Properly applied, these new technologies could provide tools to detect safety problems early, identify patients likely to respond to therapy, and lead to new clinical endpoints. New medical technologies, including bioengineered tissues, cellular and gene therapies, nanotechnology applications, novel biomaterials, and individualized drug therapies, will all need new product development tools and standards, as discussed below, to be

FDA works proactively with product developers and the scientific community to identify and resolve critical development problems

FDAは率先して、製品の開発者や学界とともに重要な開発上の問題の特定や解決にあたる

able to move from the laboratory to the market quickly and safely.

現在、医療品開発科学に対するゲノム科学、プロテオミクス、生命情報科学、新画像処理技術などの応用技術に関して、新たに、官-民共同の取り組みが緊急に必要となっている。うまく行けば、これらの新技術は、安全性問題を早い段階で発見したり、治療適用の患者を特定したりするツールを提供し、新しい臨床エンドポイントに導いてくれる可能性がある。生物工学による組織、細胞、遺伝子療法、ナノテクノロジーの応用、新規生体材料、個別薬物療法などの新しい医療技術は、以下に述べるような試験室から市場への移行を短期間にかつ安全に実施できるようにする、新しい製品開発ツールや基準を必要としている。

¹⁹ The Agency publishes 50 to 75 draft and final guidances each year, including guidances resulting from involvement in the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

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

¹⁹ FDAは年間50～75の指針のドラフトや最終版を発行している。その中には、日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議(ICH)での成果を反映した指針も含まれる。

²⁰ FDA, 「医療技術に関する革新の改善：2002年以降」、2003年1月。

There is also an urgent need to improve the efficiency and effectiveness of the clinical trial process, including trial design, endpoints, and analyses. The NIH is addressing very important clinical research infrastructure problems in its *Roadmap* initiative, and FDA is collaborating in the *Roadmap* efforts. In addition, much more attention and creativity need to be applied to disease-specific trial design and endpoints intended to evaluate the effects of medical products.

臨床試験過程における試験設計、エンドポイント、分析法などの効率性や有効性を、緊急に改善する必要もある。NIHはロードマップのイニシアチブで、非常に重要な臨床研究のインフラ問題に取り組んでおり、FDAはこのロードマップの取り組みに協力している。さらに、疾患特異的試験の設計や医療品の効果の評価を目的とするエンドポイントに、これまで以上に注目と創造性を向ける必要が出てきている。

Tools for Assessing Safety

安全性査定のためのツール

For effective development, safety issues should be detected as early as possible, and ways to distinguish potential from actual safety problems should be available. Unfortunately, in part because of limitations of current methods, safety problems are often uncovered only during clinical trials or, occasionally, after marketing. One pharmaceutical company estimates that clinical failures based on liver toxicity alone have cost them more than \$2 billion in the last decade — dollars that could potentially be directed toward successful new product development.²¹ Sometimes, early tests suggest the possibility of safety problems that never materialize, potentially eliminating candidates unnecessarily. Many of FDA's targeted efforts to date have involved defining more reliable methods for early prediction and detection of significant safety problems. The Agency seeks to prevent harm to patients during clinical development as well as potentially devastating setbacks to a new technology's progress and to public confidence.

効果的な開発を行うためには、安全性問題をできるだけ早く検出し、実際の安全性問題と潜在的問題とを区別する方法を入手しておく必要がある。残念ながら、一部、現在の方法の制約から、安全性の問題は臨床試験の段階で現われることが多く、ときには、市販後に現われることもある。ある製薬会社の見積もりによると、肝毒性による臨床試験の失敗のみで、この10年間に20億ドル以上の経費がかかっている — この資金があれば有望な新薬開発を目差すことができたという²¹。ときには、初期の試験で、実際はそうでないのに安全性の問題が示唆されることがあるが、そのときには不必要に候補を排除してしまう可能性がある。今日までFDAが目標として取り組んできたものの多くは、重大な安全性問題を早い段階で予測し検出するためのより信頼でき

る方法を明確にすることにあつた。FDAは、新技術の進歩や一般の信頼を損ねる可能性を避けることと同様、臨床試験の段階で患者に対して危害が及ぶのを避けることにも努めている。

Most of the tools used for toxicology and human safety testing are decades old

毒性試験やヒト安全性試験に使われるツールの大半は、数十年前のものである

Tools for safety assessments include product testing (e.g., for contamination), as well as in vitro and animal toxicology studies, and human exposure. Despite some efforts to develop better methods, most of the tools used for toxicology and human safety testing are decades old. Although traditional animal toxicology has a good track record for ensuring the safety of clinical trial volunteers, it is laborious, time-consuming, requires large quantities of product, and may fail to predict the specific safety problem that ultimately halts development. Clinical testing, even if extensive, often fails to detect important safety problems, either because they are uncommon or because the tested population was not representative of eventual recipients. Conversely, some models create worrisome signals that may, in fact, not be predictive of a human safety problem.

安全性査定のツールには、in vitro毒性試験、動物毒性試験、ヒト曝露の他に製品試験(例えば、汚染試験)がある。より良い方法の開発に取り組んではいるものの、毒性試験やヒト安全性試験に使われるツールの大半は数十年前のものである。従来の動物毒性試験は臨床試験志願者の安全性を保証する上では、良い結果を残しているが、作業が煩雑であり、時間がとられ、多量の製品が必要である。しかも一部の安全性問題の予測に失敗することもあり、最終的に開発中止となることがある。臨床試験は、たとえ広範なものであつても、重要な安全性問題を見落とすことがある。それは、その安全性問題が珍しいケースであつたためか、または、被験者群が最終的な受益者を代表していなかつたためである。逆に、モデルが危険信号を出しているのに、実際はヒトの安全性に問題があることを予測するものではなかつたということもある。

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

²¹ Rotman,D,"Can Pfizer Deliver? (ファイザーは約束を果たせるか)" *Technology Review*, February 2004.

Many of FDA's recent targeted efforts have involved working with the scientific community to define more reliable methods to predict and detect significant safety problems. For example, in the past, failure to predict unfavorable human metabolism of candidate drugs has led to costly failures in the clinic as well as multiple drug market withdrawals. FDA recommendations on the use of human cell lines to characterize drug metabolic pathways provide a straightforward *in vitro* method for prediction of human metabolism, allowing developers to eliminate early on compounds with unfavorable metabolic profiles (e.g., drug-drug interaction potential). Failures in the clinic due to drug interaction problems are now far less likely.

FDAが最近目標として精力的に取り組んでいるのは、学界と共同で、重大な安全性問題を予測し検出する、より信頼性のある方法を明確にすることである。例えば、以前は、候補薬剤で好ましくないヒトの代謝を予測することに失敗すると、診療室での高価な損失ばかりではなく、複数の薬市場からの撤退を招いた。FDAが推奨する薬の代謝経路を特徴付けるヒトの細胞株を使用すると、ヒトの代謝を直接予測する *in vitro*の方法で、好ましくない代謝プロフィール(例えば、薬物-薬物相互作用の可能性)をもつ化合物を、開発者が早い段階で除去することが可能となる。これにより、薬物相互作用の問題による診療室での失敗は、今はほとんど起こらなくなっている。

In another effort, FDA developed and standardized methods for documenting clearance of retrovirus-like particles from tissue culture fluids. This effort successfully addressed potential safety concerns that surrounded the early use of monoclonal antibodies and paved the way for the development of many important medical treatments. Through its own laboratory efforts, FDA has continued to refine these methods, share them publicly, and reduce their cost. Additional examples of FDA efforts are listed under Highlights on the following page.

別の取り組みとしてFDAは、組織培養液からのレトロウイルス様粒子のクリアランスを記録する方法を開発し標準化した。この取り組みによって、モノクロナール抗体を使い始めたころ起きていた潜在的な安全性問題をうまく処理できるようになり、多くの重要な治療法の開発への道を開いた。FDAでは、研究所でこの方法をさらに精密化する取り組みを続け、そこで得られた成果を公開して、民間開発における経費削減に貢献している。FDAに取り組んでいるその他の例を、次のページのハイライトの下に示す。

Towards a Better Safety Toolkit

より良い安全性ツールキットに向けて

There are currently significant needs, but also significant opportunities, for developing tools that can more reliably and more efficiently

determine the safety of a new medical product.

Examples of tools that are urgently needed include better predictors of human immune responses to foreign antigens, methods to further enhance the safety of transplanted human tissues, new techniques for assessing drug liver toxicity, methods to identify gene therapy risks based on assessment of gene insertional and promotional events, and efficient protocols for qualifying biomaterials.

新医療品の安全性をより正確に、より効率的に決定するツールを開発することについては、現在かなりのニーズがあるが、これはまた、絶好の好機でもある。緊急に必要とされているツールの例としては、異物に対するヒトの免疫反応のより良い予測因子、ヒトの組織移植の安全性をさらに高める方法、薬剤の肝毒性を査定する新技術、遺伝子の挿入・促進イベントの査定に基づいて遺伝子療法のリスクを特定する方法、生体材料を選別する効率的な試験計画書などがある。

Highlight: Tools for Assessing Safety

ハイライト：安全性を査定するツール

1. The need to ensure the safety of biological products by preventing contamination has resulted in numerous Agency research programs and resulting animal models, test methods, and technical standards.
1. 生物製剤を汚染から守ることによって安全性を確保する必要性から、FDAでの多くの研究プログラムが生まれ、さらに動物モデル、試験方法、技術的基準などが作成された。
 - A reference standard for evaluating gene therapy vector contamination by retroviruses has been developed with FDA input and is being distributed by the American Type Tissue Collection (ATTC).
 - 遺伝子療法におけるレトロウイルスによるベクター汚染を評価する参考基準は、FDAも参加して開発され、American Type Tissue Collection (ATTC)によって配布されている。
 - In the wake of concern over the safety of gene therapies for genetic diseases, FDA developed an animal model for assessing the safety of adenovirus vectors.
 - 遺伝性疾患の遺伝子治療の安全性に関する懸念を受けて、FDAはアデノウイルスベクターに対する安全性を査定するための動物モデルを開発した。
 - FDA developed several rodent toxicity models to assess the neurovirulence of live virus vaccines, an approach that has both reduced the use of primates for testing and sped the testing process.
 - FDAは、生ワクチンの神経毒性を査定するために齧歯類の毒性モデルを開発した。このアプローチによって試験用霊長類の使用が削減され、試験過程の時間短縮が図られた。
 - With the potential resurgent need for smallpox vaccination, FDA scientists developed a new technique to detect the presence of contaminating virus in smallpox vaccine products. This technique can also be applied to characterization of other vaccine and cellular products.
 - 痘瘡ワクチンに対するニーズが復活する可能性が生じたため、FDAの科学者は、痘瘡ワクチン製品における汚染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、他のワクチンや細胞産物の特徴付けにも応用が可能である。

2. FDA collaborated with industry and scientific groups to develop the data that allowed international adoption of a transgenic mouse model for drug carcinogenicity testing. This assay takes less time, saves two thirds of the cost, and uses half as many animals as a traditional study.
2. FDAは業界や科学団体と共同で、薬剤の発癌性試験用の遺伝子導入マウスモデルを国際的に採用してもらうためのデータを開発した。このアッセイによって、従来の研究よりも、時間が短縮され、コストが3分の2に削減され、使用動物も半分で済むようになった。
3. FDA has mined its databases to develop structure-activity relationship software to help identify molecular substructures with potentially negative toxicologic properties early in the development process.
3. FDAは、独自のデータベースを渉猟して、開発過程の早い段階で、毒性が陰性である可能性のある分子下部構造を特定するのに役立つ、構造活性相関ソフトウェアを開発した。

Opportunity: Proteomic and toxicogenomic approaches may ultimately provide sensitive and predictive safety assessment techniques; however, their application to safety assessment is in early stages and needs to be expanded.²² Targeted research aimed at specific toxicity problems should be undertaken.

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、最終的には感受性が高く予測可能な安全性査定の技術を提供できる。しかし、安全性査定は、初期段階への応用が想定されており、拡張が必要である²²。特定の毒性問題に的を絞った研究を実施する必要がある。

Opportunity: As biomedical knowledge increases and bioinformatics capability likewise grows, there is hope that greater predictive power may be obtained from in silico (computer modeling) analyses such as predictive toxicology. Some believe that extensive use of in silico technologies could reduce the overall cost of drug development by as much as 50 percent.²³

好機：生物医学の知識が増え、生命情報科学の可能性も同様に増大するにつれ、予測毒性学のようなin silico (コンピュータモデル)解析によって、より大きな予測能力が獲得できるのではないかという望みが出てきた。in silico技術の広範な使用によって、薬剤開発の総費用が50%削減できると考えている者もいる²³。

- FDA's files constitute the world's largest repository of in vitro and animal results that are linked with actual human outcomes data. Further datamining efforts that effectively protect proprietary data could form the basis for useful predictive safety models.
- FDAのファイルは、実際のヒト試験結果とリンクしているin vitroと動物の試験結果については、世界で最も豊富にある。さらに、専有データを効果的に保護するデータマイニングの取り組みによって、有用な予測的安全性モデルの基礎を形成することができる。
- Use of extant clinical data may help construct models to screen candidates early in the development process (e.g., for liver toxicity).
- 現存する臨床データを使用することによって、開発過程の早い段階で、候補をスクリーニングするモデルを構築することが可能となる(例えば、肝毒性)。

Opportunity: There is an urgent need to develop tools to accurately assess the risk of new drugs causing heart rhythm abnormalities. For instance, there are ongoing international efforts to develop, test, and validate nonclinical models that may be useful in predicting human risk. In addition, the clinical risks associated with a small degree of QTc interval prolongation need to be fully defined.

好機：新薬によって心拍異常が引き起こされるリスクを正確に査定するためのツールの開発が、緊急に必要となっている。例えば、ヒトのリスクを予測する上で有用な非臨床モデルを開発し、試験し、評価する国際的な取り組みが現在進行中である。さらに、小規模なQTc間隔延長と関連する臨床リスクを完全に解明する必要がある。

The above are only a few of the opportunities FDA reviewers and outside experts have identified.

上記は、FDA審査官と外部の専門家が特定した好機のごく一部に過ぎない。

²² Petricoin EM, 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*, 32(Suppl. 1):1-9, 2004.

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

²² Petricoin EM, 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 (トキシコプロテオミクス：薬物性心毒性と心保護の早期検出に対する血清プロテオームパターンの診断)," *Toxicologic Pathology*, 32(Suppl. 1):1-9, 2004.

²³ PricewaterhouseCoopers, "Pharma 2005 Silicon Rally: The Race to e-R&D (2005 Silicon Rally : e-R&Dへの競争)" *Paraxel's Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2002/2003*.

Getting to the Right Safety Standards

適正な安全性基準に到る

Because safety issues are a significant cause of delay and failure during development, some have advocated simply lowering safety standards.

This is not a preferable solution. For ethical human testing, there is wide agreement that reasonable assurance of safety must be achieved before clinical trials begin. Patients, prescribers, payers, and the public share the expectation that marketed medical products will have a well-understood safety profile and a positive benefit/risk analysis. Today's problems arise from the inability to confidently predict safety performance in a timely and efficient manner.

Current tools are not only cumbersome, they are also imprecise and thus leave considerable residual uncertainty. The degree of uncertainty inherent in current techniques can result in conservative standard setting. We need new tools that can eliminate problem products early and can better predict ultimate safety performance. Applied critical path research provides the real opportunity for improving our ability to identify safety issues early and manage the remaining risks appropriately.

安全性問題は開発段階での遅延や失敗の重大な原因であるので、単に安全性基準を下げればよいという主張がある。これは好ましい解決法ではない。倫理上問題となるヒト試験に対しては、安全性の合理的な確実性は臨床試験の開始前に達成されなければならないという、包括的合意がある。患者、調剤者、支払う人、そして一般人は、市販されている医療品は安全性が十分確認されており、利点/リスク分析がポジティブであるという期待が持たれている。今日の問題は、確信をもって、タイムリーに効率よく安全性能を予測できないということから生じている。現在のツールは、扱いにくいばかりでなく、不正確で、かなりの不確実性を残している。現在の技術に本来備わっている不確実性の度合いのために、控えめな基準設定になっている。問題のある製品を早い段階で除去し、最終的な安全性能をより良く予測できる新しいツールが必要とされている。クリティカル・パス・リサーチを応用することによって、安全性問題を早い段階で特定し、残存リスクを適切に処理することがより可能になるであろう。

Tools for Demonstrating Medical Utility

医療の有用性を実証するツール

Predicting and subsequently demonstrating medical utility (also called *benefit or effectiveness*) are some of the most difficult and important challenges in product development. Currently available animal models, used for evaluating potential therapies prior to human clinical trials, have limited predictive value in many disease states. Better predictive

*Better
predictive
nonclinical
screening
methods
are urgently
needed*

より良い予測
可能性をもつ
非臨床スクリー
ニング法が
緊急に必要で
ある

nonclinical screening methods are urgently needed. In many cases, developers must gamble on the results of the large-scale, expensive trials necessary to assess effectiveness in people. Such human trials are currently highly empirical, because most sources of variability in human responses are not understood and thus cannot be controlled for. It is clear to many in the field that new scientific advances have the potential to revolutionize clinical development. However, the path from scientific innovation to usable tool is not clear.

医療の有用性（利点や有効性とも呼ばれる）を予測し実証することは、製品開発において最も困難で重要な課題である。現在用いられている動物モデルは、ヒト臨床試験の前に治療可能性を評価するために使用されるもので、多くの疾患では予測的価値が低くなっている。より良い予測可能性を持つ非臨床スクリーニング法が緊急に必要である。多くの場合、開発者は、ヒトでの有効性を査定するための大規模な費用のかかる試験の結果に賭けざるを得ない。このようなヒト試験は現状では、かなり経験によるところが大きい。というのは、ヒトの反応のばらつきの原因がほとんど分かっておらず、そのばらつきを制御することができないからである。新しい科学の進歩が臨床開発に革命をもたらす可能性があるということは、この分野の大多数にとっては自明のことである。しかし、科学的革新から有用なツールへの経路は明らかになっていない。

FDA has identified a number of opportunities for targeted efforts in the area of effectiveness (see next section) and, where feasible, has undertaken targeted action. For example, FDA scientists developed statistical methods to control reader variability in trials of imaging devices and made the analysis software publicly available. Use of this method allows developers to reduce the sample size of imaging device trials by as much as 60 percent.²⁴ Similarly, FDA analysis of hypertension trials using automated blood pressure monitoring allowed for elimination of the placebo group in such trials.

FDAは、有効性の分野(次のセクションを参照)において取り組むべき多くの好機を特定し、実現可能であれば、的を絞った活動を行った。例えば、FDAの科学者は、画像処理機器の試験での読み取りの変動を制御する統計的方法を開発し、解析ソフトウェアを一般に使用できるようにした。この方法を用いることによって、開発者は画像処理機器のサンプルのサイズを60%まで縮小することが可能となった²⁴。同様に、自動血圧監視器を用いた高血圧試験のFDAによる解析によって、このような試験で必要となるプラセボ群を排除することもできた。

Adopting a new biomarker or surrogate endpoint for effectiveness standards can drive rapid clinical development. For example, FDA adoption of CD4 cell counts and, subsequently, measures of viral load as surrogate markers for anti-HIV drug approvals allowed the rapid clinical workup and approval of life-saving antiviral drugs, with time from first human use to market as short as 3.5 years. FDA convened the data holders, conducted analyses in conjunction with industry and academia, and provided guidance on trial design. Similarly, FDA adoption of the eradication of *H. pylori* as a surrogate for duodenal ulcer healing greatly simplified the path of those therapies to the market.

FDA often approves vaccines based on their meeting validated surrogate markers for achieving protective levels of immunity. This greatly simplifies effectiveness studies, thus reducing time and costs.

有効性基準として、新しいバイオマーカーや代理エンドポイントを採用することにより、迅速な臨床開発が可能となる。例えば、FDAではCD4細胞数を採用し、次に抗HIV薬承認の代理マーカーとしてウイルス負荷の測定を採用することにより、臨床検査と救命用抗ウイルス薬の承認に要する時間を短縮し、最初のヒトへの適用から市販までの期間を3.5年まで短くした。FDAはデータ保有者を招集し、業界や学界と共同で分析を行い、試験設計に関する指針を作成した。また、FDAは十二指腸潰瘍治療に対する代理エンドポイントとしてH.ピロリの根絶を採用し、その治療法を現場へ導入するまでの道のりを大幅に簡略化した。FDAでは、有効な代理マーカーが免役の防御レベルを達成していることを根拠に、ワクチンを承認することが多い。これによって有効性試験を大幅に簡略化できるため、時間とコストを節約することができる。

Highlights of other recent FDA efforts are provided on the following page. Although there are many examples of successful outcomes, similar efforts are needed in many other areas of product development to improve the process for getting safe and effective new treatments to patients.

その他の最近のFDAの取り組みについては、次のページのハイライトに示されている。成功したケースが多くあるが、安全で有効な新治療法を患者に提供するためのプロセスを改良するためには、他の多くの製品開発分野で同様の取り組みが必要とされる。

Towards a Better Effectiveness Toolkit

より良い有効性ツールキットに向けて

We believe targeted efforts in a variety of areas could substantially improve the efficacy toolkit. These efforts, a few examples of which are listed here, can only be successful with the collaboration of industry, academia, and the patient and health care communities.

様々な分野における的を絞った取り組みによって、有効性ツールキットは大幅に改善されると考えられる。これらの取り組みは、ここにその一部が紹介されているが、業界、学界、さらに患者や医療機関の協力によってのみ、成果をおさめることができる。

²⁴ See, for example, Wagner RF, SV Beiden, G Campbell, "An Approach to Multiple-Reader, Multiple-Case Receiver Operating Characteristic Analysis: Controversial – or Subtle?," *Acad Radiol.* 2003, Oct; 10(10):1176-7; Wagner RF, SV Beiden, "Independent Versus Sequential Reading in ROC Studies of Computer-Assist Modalities: Analysis of Components of Variance," *Acad Radiol.*, 2003 Feb; 10(2): 211-2.

²⁴ 例えば、Wagner RF, SV Beiden, G Campbell, "An Approach to Multiple-Reader, Multiple-Case Receiver Operating Characteristic Analysis: Controversial – or Subtle? (多重読み込み器、多重症例受信器の操作特性解析: 問題点が多いか、無視できるか)," *Acad Radiol.* 2003, Oct; 10(10):1176-7、Wagner RF, SV Beiden, "Independent Versus Sequential Reading in ROC Studies of Computer-Assist Modalities: Analysis of Components of Variance (コンピュータのROC試験での単独読み込み対順次読み込み-アシスト様式: 変動成分の解析:)," *Acad Radiol.*, 2003 Feb; 10(2): 211-2を参照。

Highlight: Answering the Challenge of Bioterrorism — Evaluating Efficacy

ハイライト：生物テロ問題の解決策－効果の評価

With the increasing challenges of bioterrorism, there is both a need and an opportunity for animal models that are relevant and predictive of countermeasure effectiveness in humans, since effectiveness testing in humans is often not feasible. In some cases, approval can be granted on the basis of animal model findings. FDA and its partners can play a major role in both developing such models and helping define appropriate and efficient pathways for their use in product development. Such efficiency is critical both for proper stewardship of what are often limited or ethically sensitive animal resources, as well as for ensuring reliable threat preparedness in a timely manner.

生物テロの脅威が増大するとともに、ヒトの対策の有効性に関連し、しかも予測可能なものとして、動物モデルの必要性和好機の両方がでてきている。人間による有効性試験が実現不可能なことが多いためである。いくつかのケースでは、動物モデルの所見をもとに認可が下りることがある。FDAは他機関と協力して、このようなモデルの開発と、そのモデルを製品開発に用いる場合の適切で効率的な経路の明確化に努めている。この効率性は、数の少ないデリケートな倫理的問題のある動物資源の適切なスチュワードシップと、信頼できる治療体制のタイムリーな確保の両方にとって重要である。

- FDA developed an immunocompromised mouse model for studying the efficacy of treatments for smallpox vaccine side effects.
- FDAは、痘瘡ワクチンの副作用に対する治療の有効性試験用に免疫不全状態のマウスモデルを開発した。
- FDA defined appropriate animal studies to evaluate the efficacy of next generation anthrax vaccines.
- FDAは、次世代炭疽ワクチンの有効性を評価するために、適切な動物試験を定義した。
- Working with government and academic scientists, FDA developed protocols for the efficient use of animal models to evaluate antimicrobial efficacy against bioterrorist threat agents.
- FDAは、政府や学界の科学者と共同で、生物テロリスト脅威薬剤に対する抗菌効果を評価する動物モデルの効率的使用のために、試験計画書を開発した。