

Highlight: Trial Design for Digital Mammography — Overcoming Clinical Trial Hurdles

ハイライト：デジタルマンモグラフィーに関する試験設計—臨床試験のハードルを克服

Although the initial approval of digital mammography did not include this claim, it was believed that digital techniques would prove more accurate than the conventional screen film. A 40,000-patient study would be needed to evaluate this.

デジタルマンモグラフィーを最初に認可したときには、この要求は含まれていなかったが、デジタル技術は従来のスクリーン・フィルムよりも精度が高いと考えられていた。このことを評価するためには、4万人の患者を対象とする試験が必要であった。

No company was able to do a 40,000-patient study. FDA proposed a trial in which four companies would each do a study of 10,000 patients, using a common protocol. The National Cancer Institute (NCI) was willing to conduct the study. The results from the four arms of the study could be pooled. The pooled trial will be able to test whether digital mammography is superior to conventional screen-film, and each firm will be able to use results from its own product. The trial costs have been shared among the companies and the NCI. The trial is completely enrolled and in the 1-year follow-up phase.

4万人の患者を対象とする試験を実施できる会社はなかったので、FDAは、共通の試験計画書を用いて、4社がそれぞれ1万人の患者を対象とした試験を実施するという案を提案した。米国国立癌研究所(NCI)は進んで試験の実施を受け入れた。4拠点の試験の結果は保管することができた。保管された試験結果を用いて、デジタルマンモグラフィーが従来のスクリーン・フィルムよりも優れているかどうかを試験することができ、また、各会社は自社製品の結果を使用することができる。試験の費用は、参加した会社とNCIの間で分担された。試験の登録は完了し、現在、1年間の経過観察フェーズに入っている。

Opportunity: FDA actions and the subsequent passage of the “Best Pharmaceuticals for Children Act”²⁵ have spurred a significant increase in the number of pediatric studies of pharmaceuticals. Although the results of each individual trial have been informative for the particular drug studied, a significant opportunity now exists for analysis of what has been collectively learned about the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and efficacy of drugs in children. Such an analysis could begin to build a knowledge base to better inform future pediatric studies.

好機：FDAの活動とそれに続く「小児用医薬品安全法」²⁵の通過は、小児を対象とした医薬品試験の数を飛躍的に増大させた。各試験の結果は特定の薬剤試験にとっては有益であったが、現在、小児用薬剤の薬物動態学、薬力学、安全性、有効性についてこれまでに集められた知見を分析する絶好の好機を迎えている。このような分析によって、将来の小児試験に、より良い情報を与える知識ベースの構築を開始することが可能となる。

“The appearance of new quantitative measuring technologies absolutely galvanizes new drug research”

「新しい定量測定技術の出現は、決定的に新薬研究に拍車をかけた」

Opportunity: “The appearance of new quantitative measuring technologies absolutely galvanizes new drug research.”²⁶ Additional biomarkers (quantitative measures of biological effects that provide informative links between mechanism of action and clinical effectiveness) and additional surrogate markers (quantitative measures that can predict effectiveness) are needed to guide product development. In some cases, datamining and analysis, with possibly a single additional clinical trial, may be all that is necessary to confirm the surrogacy of a particular marker. In other cases (e.g., the NIH's Osteoarthritis Initiative²⁷), epidemiologic studies on disease natural history must be undertaken to provide data on markers of disease processes. For biomarkers that currently appear promising, specific projects need to be undertaken to:

好機：「新しい定量測定技術の出現は、決定的に新薬研究に拍車をかけた。」²⁶ 追加バイオマーカー(作用機序と臨床上の有効性の間の有益なリンクを提供する生物効果の定量測定法)と追加代理マーカー(有効性を予測できる定量測定法)は、製品開発を導くために必要とされている。あるケースでは、データマイニングと分析と、恐らく1つの追加臨床試験を実施すれば、特定マーカーの代理性を検証できる。別のケース(例えば、NIHの変形性関節症のイニシアチブ²⁷)では、疾患過程のマーカーに関するデータを提供するために、疾患の自然史に関する疫学的研究を実施する必要がある。現在有望視されているバイオマーカーに対しては、以下の特定プロジェクトの実施が必要とされている：

- Assemble existing data on the association of the marker with clinical outcomes
- Assemble existing data on the performance of the marker during

intervention trials compared to the performance of current outcome measures

- Identify any data gaps or remaining uncertainties
- Identify clinical trials under development in which the remaining questions could be addressed in a straightforward manner
- 臨床成績とマーカーの関係に関する既存データを収集する
- 現在の転帰測定のパフォーマンスと比較するために、介入試験中のマーカーのパフォーマンスに関する既存データを収集する
- データ間のギャップや残存している不確定性を特定する
- 開発中の臨床試験の中で、残存している問題について直接的な方法で対処できるものを特定する

As previously stated, strengthening and rebuilding the disciplines of physiology, pharmacology, and clinical pharmacology will be necessary to provide the capacity to develop and evaluate new biomarkers and bridge across animal and human studies.

前述したように、生理学、薬理学、臨床薬理学の各分野を強化・再構築することは、新しいバイオマーカーを開発・評価し、動物試験とヒト試験の間を橋渡しする能力を提供するために必要である。

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.

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

²⁵ Public Law 107-109, Jan. 4, 2002。

²⁶ Niblack J, "Biomarkers and Surrogate Endpoints (バイオマーカーと代理エンドポイント)," GJ Downing, ed. *Exceptional Medical Int. Congress Series*, 1205, Elsevier, 2000。

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

Opportunity: Imaging technologies, such as molecular imaging tools in neuropsychiatric diseases or as measures of drug absorption and distribution, may provide powerful insights into the distribution, binding, and other biological effects of pharmaceuticals, but their predictive value needs further study and evaluation. New imaging technologies will ultimately contribute important biomarkers and surrogate endpoints, but how soon these new tools will be available for use will depend on the effort invested in developing them specifically for this purpose.

好機：画像処理技術には、神経精神病における分子画像処理ツールや薬剤の吸収と分布の測定用のものなどがあり、医薬品の分布、結合、その他の生物学的効果に対して強力な洞察をもたらすが、その予測値については、さらなる研究と評価が必要である。新しい画像処理技術は、最終的には重要なバイオマーカーや代理エンドポイントに寄与するが、この新しいツールが早急に使用できるようになるかどうかは、その目的に特定した開発への取り組みであるかどうかにか依存している。

Opportunity: For many therapeutics, effectiveness criteria are best defined by the practitioners and patients who use the products. Much work needs to be done on clinical trial design and patient-driven outcome measures to ensure that endpoints in new therapeutic areas accurately reflect patient needs and values. Community (health professional and patient) consensus on appropriate outcome measures and therapeutic claims can lay a clear development path for new therapeutics, especially when there is international regulatory harmonization.

好機：多くの治療法に関する有効性の基準は、製品を利用する施術者と患者によって最も明確に決められる。新しい治療分野のエンドポイントが、患者のニーズや価値を正確に反映していることを確認するためには、臨床試験設計と患者主導の転帰測定に関して多くの取り組みが必要とされている。適切な転帰測定と治療上の要求についてのコミュニティ(医療専門家と患者)のコンセンサスは、新しい治療法に明確な開発経路を築いてくれる。特に、国際的な規制上の調和が存在している場合にはそうである。

Opportunity: The concept of model-based drug development, in which pharmaco-statistical models of drug efficacy and safety are developed from preclinical and available clinical data, offers an important approach to improving drug development knowledge management and development decision making.²⁸ Model-based drug development involves building mathematical and statistical characterizations of the time course of the disease and drug using available clinical data to design and validate the model. The relationship between drug dose, plasma concentration, biophase concentration

(pharmacokinetics), and drug effect or side-effects (pharmacodynamics) is characterized, and relevant patient covariates are included in the model. Systematic application of this concept to drug development has the potential to significantly improve it. FDA scientists use, and are collaborating with others in the refinement of, quantitative clinical trial modeling using simulation software to improve trial design and to predict outcomes. It is likely that more powerful approaches can be built by completing, and then building on, specific predictive modules.

好機：モデルベースの薬剤開発の概念は、前臨床試験と入手可能な臨床データによる薬剤の有効性と安全性の薬統計モデルの開発に用いられたもので、薬剤開発知識の扱い方や開発の意志決定を改善するための重要な対処法を提供する²⁸。モデルベースの薬剤開発は、入手可能な臨床データを用いてモデルを設計・評価し、疾患と薬剤の経時的変化の数学的・統計的特徴付けを構築することである。投薬量、血漿濃度、バイオフィーズ濃度(薬物動態学)、薬剤効果または副作用(薬力学)間の関係を特徴付け、関連する患者の共変量をモデルに導入する。この概念を薬剤開発に系統的に適用することによって、開発が著しく改善される可能性がある。FDAの科学者は、試験設計を改善し、転帰を予測するシミュレーション・ソフトウェアによる定量的臨床試験モデルを使っており、また、他機関と共同でこのモデルの改良に努めている。予測可能な特定のモジュールを完成し、次にそれを足場にすることによって、より強力な対処方法が出来上がると考えられている。

²⁸ Sheiner LB, "Learning VS Confirming in Clinical Drug Development," *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1997, 61:275-291.

²⁸ Sheiner LB, "Learning VS Confirming in Clinical Drug Development (臨床薬開発における学習対確認)," *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1997, 61:275-291.

There are many important additional opportunities in the area of clinical trial design and analysis. More clinically relevant endpoints need to be developed for many diseases. Enrichment designs have the potential for providing much earlier assurance of drug activity. Bayesian approaches to analysis need to be further explored.

臨床試験の設計と分析の分野には、ほかにも重要な好機が多くある。多くの疾患について、より臨床に関連のあるエンドポイントが開発される必要がある。設計の質の向上によって、より早く薬剤活性を保証することが可能となる。分析のためのベイズ流アプローチについては、さらなる開発が必要である。

Opportunity: The emerging techniques of pharmacogenomics and proteomics show great promise for contributing biomarkers to target responders, monitor clinical response, and serve as biomarkers of drug effectiveness. However, much development work and standardization of the biological, statistical, and bioinformatics methods must occur before these techniques can be easily and widely used.

Specific, targeted efforts could yield early results.

好機：新たに生まれた薬理ゲノミクスとプロテオミクスの技術は、奏効者を標的とし、臨床反応を監視し、薬剤有効性のバイオマーカーとして働くなど、有望なバイオマーカーを示している。しかし、これらの技術が簡単に幅広く利用されるためには、生物学的、統計学的、生命情報科学的方法の開発と標準化が数多く行われる必要がある。特定のテーマに絞り、目標をもって取り組めば、早い段階で成果を上げることができる。

Getting to the Right Effectiveness Standards

In an era of concerns about health care affordability, we need to make sure that new medical products are effective and provide accurate up-to-date information about using them so patients and doctors can make smart decisions about health care. As health care costs rise, patients, medical professionals, and health care purchasers are all demanding more value from the medical treatments they use. With more treatments in development than ever before, finding better ways to demonstrate their effectiveness for particular kinds of patients is essential for making sure that all Americans get the most value from their health care dollars.

適正な有効性基準に到る

今は、手ごろな医療に関心が向いている時代であり、新しい医療品が有効であることを明確にし、患者と医師が医療について賢明な結論を下せるように、使用方法については最新の正確な情報を提供するようにしなければならない。医療のコストが高くなっているため、患者、医療専門家、医療ケアを必要とする者はすべて、自分らが利用する治

療法により価値のあるものを求めている。以前に比べて多くの治療法が開発されているので、特定の患者に対する効果を実証するより良い方法を見つけることは、全てのアメリカ国民が医療費から最大の価値を確実に受け取る上で必須のものである。

Tools for Characterization and Manufacturing

特徴付けと製造のためのツール

The industrialization challenges posed by the demands of physical product design, characterization, scale-up, and manufacturing are often little understood outside of FDA and the pharmaceutical and device manufacturing communities.²⁹ Many product failures during development are ultimately attributable to problems relating to the transition from laboratory prototype to industrial product. It is crucial that technical standards (e.g., assays, procedures, or reference standards) and improved methods for design, characterization, and product manufacture are available to improve predictability in this area.

物理的製品設計、特徴付け、増産、製造の要求によって提起された工業化の課題は、FDA、製薬会社、医療機器製造会社以外では、ほとんど知られていない²⁹。開発段階における多くの製品の失敗は、結局、試験室のプロトタイプから工業製品への転換に関連した問題に帰結する。この分野での予測可能性を向上させるために、技術基準(例えば、分析表、手順、参考基準)および、設計、特徴付け、製品製造に関する改善策を利用していくことが重要である。

²⁹ See, for example, the *Washington Fax* interview with John La Montagne, Deputy Director of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, June 9, 2003.

²⁹ 例えば、「John La Montagne とのワシントンフォックスのインタビュー」、Deputy Director of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, June 9, 2003を参照。

Highlight: Industrialization

ハイライト：工業化

In the area of medical devices, blood glucose monitors represent a critical technology for many of the 16,000,000 diabetics in the United States. Numerous new devices are being developed for blood glucose monitoring.

機器の分野では、血糖値測定器は合衆国の16,000,000人の糖尿病患者の多くから切望されている技術である。血糖値測定用として、数え切れないほどの新しい機器が開発中である。

- FDA helped develop a uniform testing protocol to evaluate glucose meter performance and compared the measurements to the hexokinase (HK) laboratory method incorporating reference materials developed by the National Institute of Standards and Technology.
- FDAは、血糖値測定の性能を評価するために、均一な試験プロトコルの開発を支援し、その測定値を、米国国立標準技術研究所で開発された基準物質を取り込んだヘキソキナーゼ(HK)検査法と比較した。
- It was determined that separate accuracy and precision goals should be defined for extreme ranges to keep pace with changing clinical demands for tighter glucose measurement.¹
- 個別の精度と精度目標値は、血糖値測定の精密化に対する臨床上の要求の変化に対応できるように、最大範囲で決めるという決定が下された¹。

Highlight: Industrialization Standards

ハイライト：工業化基準

Together with CDC and industry, FDA was able to help make available difficult-to-obtain standards and samples needed for the successful rapid development and evaluation of West Nile Virus nucleic acid blood donor screening.

FDAは、西ナイルウイルス核酸血液ドナーのスクリーニングを迅速に成功裏に開発・評価するために必要とされる入手困難な基準とサンプルを、CDCや業界と共同で利用することができるものにした。

¹Chen ET, JH Nichols, SH Duh, G Hortin, "Performance Evaluation of Blood Glucose Monitoring Devices," *Diabetes Technology & Therapeutics*,

5(5):749-768,
2003.

Chen ET, JH Nichols, SH Duh, G Hortin, "Performance Evaluation of Blood Glucose Monitoring Devices (血糖値測定のパフォーマンス評価)," *Diabetes Technology & Therapeutics*, 5(5):749-768, 2003.

Developing interim standards is especially important for novel technologies and can help keep product development on track as a new field matures. Otherwise, innovators are put in the position of having to invent standards in addition to inventing new products. At the same time, interim standards must allow for flexibility, innovation, and change as new fields develop. This takes expertise, effort, and collaboration among industry, academia, and FDA.

新規の技術には、暫定基準を開発することが特に重要であり、新分野が成熟するまでの間、製品開発を順調に進めるのに役立つことができる。それができない場合には、開発者は新製品を発明した上にさらに基準を発明しなければならない状態に陥る。同時に、暫定基準は新分野が進展するに従い、柔軟性、革新性を発揮し、変化していくものでなければならない。このためには、専門的知識、努力、さらに業界や学界とFDAとの間の協力が必要となる。

Rapid, successful development of new medical technologies depends on the...availability of adequate methods to characterize, standardize, control, and mass produce them

For example, recombinant proteins and monoclonal antibodies have provided significant therapeutic advances over the last 15 years. During this time, FDA has issued multiple technical guidance documents on topics such as characterization of production cell lines, manufacturing and testing techniques, specifications, stability evaluation, and changes to manufacturing processes.³⁰ Recent guidances address the use of transgenic animals or bioengineered plants as production methods for such products.

例えば、組み換えタンパク質とモノクローナル抗体は、この15年間に治療法に目覚ましい進歩をもたらした。その間、FDAは生産細胞株の特徴付け、製造と試験の技術、仕様、安全性評価、製造過程の変化などのテーマについて多くの技術指針を提示した³⁰。最近の指針では、これらの製品の製造方法として、トランスジェニック動物やバイオ植物を使用することについて言及している。

新しい医療技術の迅速な開発の成功は、その技術の特徴付け、標準化し、制御し、大量生産するための適切な方法を・・・実施できるかどうかにか依存している

As new industrialization challenges are identified during the review process, Agency scientists routinely hold scientific workshops, conduct research, collaborate with academic and industrial scientists and synthesize the emerging data. Recently, when safety problems developed with gene therapy adenovirus vectors, the need for a better potency standard was recognized. FDA collaborated with industry and governmental partners to develop the currently available reference standard for characterization of adenovirus vectors. To stimulate the needed vaccine development efforts, FDA scientists recently developed a breakthrough synthetic technology for conjugate bacterial vaccines that increases yields three fold and also lowers costs. For additional examples, see Highlights on the adjacent page.

審査過程で新たな工業化の問題が特定された場合には、FDAの科学者は定期的に科学的ワークショップを開催し、研究を実施し、学界や業

界の科学者と連携し、集まったデータを取りまとめる。最近、遺伝子療法のアデノウイルスベクターで安全性の問題が発覚したときに、より効力のある基準の必要性が認識された。FDAは業界や政府のパートナーと共同で、アデノウイルスベクターの特徴付けに対する現行の標準基準を開発した。必要なワクチン開発の取り組みを促進するために、最近、FDAの科学者が接合細菌ワクチンの画期的な合成技術を開発した。これにより、生産量が3倍となり、コストは削減された。その他の例については、前ページのハイライトを参照のこと。

Towards a Better Manufacturing Toolkit

より良い製造ツールキットに向けて

Rapid, successful development of new medical technologies depends on the concomitant availability of adequate methods to characterize, standardize, control, and mass produce them. Applied research in these areas is required to provide the infrastructure necessary for translating laboratory prototypes into commercial products. There are a number of urgent needs in the industrialization area. FDA is actively working on guidance in many of these areas to the extent permitted by available resources.

新しい医療技術の迅速な開発の成功は、その技術を特徴付け、標準化し、制御して、大量生産するための適切な方法を同時に実施できるかどうか依存している。この分野の応用研究では、試験室のプロトタイプを商品に転換するのに必要なインフラを提供することが求められている。工業化の分野では、緊急なニーズが山積みとなっている。FDAは利用可能な資源の許す限りの範囲で、この領域の様々な分野で活発な指導を行っている。

³⁰ See Agency guidances at <http://www.fda.gov/opacom/morechoices/industry/guidedc.htm>.

³⁰ <http://www.fda.gov/opacom/morechoices/industry/guidedc.htm>のFDA指針を参照。

Opportunity: Additional characterization procedures and standards for expanded stem cell and other cellular products, bioengineered tissues, and implanted drug-device combinations (e.g., drug-eluting stents) are urgently needed. For example, developing test standards for coronary stent compressibility will decrease the likelihood of failed designs and allow smaller clinical trial programs.

好機：増殖幹細胞その他の細胞産物、バイオ組織、埋め込み型の薬剤・機器合成(例えば、薬物溶出ステント)などに対して、特徴付けに関する追加の手順や基準が緊急に必要なとなっている。例えば、冠動脈ステント圧縮性に関する基準の開発によって、設計が失敗する可能性が減り、臨床試験プログラムがより小規模なものになる。

Opportunity: The pharmaceutical industry generally has been hesitant to introduce state-of-the-art science and technology into its manufacturing processes, in part due to concern about regulatory impact. This led to high in-process inventories, low factory utilization rates, significant product wastage, and compliance problems, driving up costs and decreasing productivity. FDA has led an initiative to stimulate the use of process analytical technologies — automated sensors that monitor and control processes — and other modern manufacturing technologies that can improve efficiency and increase flexibility while maintaining high-quality standards. Further research and data sharing are necessary to make these efficiencies a reality.

好機：製薬会社の多くに、一部規制上の懸念から、製造過程に最先端の科学技術を導入することにためらいが見られた。このことによって、進行中の多量の在庫、工場の稼働率の低下、莫大な廃品、コンプライアンスの問題、コストの上昇、生産性の低下などがもたらされた。FDAはイニシアチブをとって、プロセス解析技術—プロセスを自動的に監視・制御するセンサー—および高い品質基準を維持したまま効率性を改善し、柔軟性を増大させることが可能なその他の近代的製造技術の使用を促進した。これらの効率化を現実のものとするには、さらなる研究とデータの共有が必要である。

Opportunity: Scientists involved in reviewing medical devices at FDA report an urgent need for predictive software to model the human effects of design changes for rapidly evolving devices. We believe that such software may be attainable with a concentrated effort, by assembling currently available data and identifying existing data gaps.

好機：FDAで医療機器の審査に関与している科学者は、急激に進歩する機器に対する設計変更が人間に与える影響をモデル化した、予測ソフトウェアが緊急に必要なであると報告している。このようなソフトウェアは、現在入手可能なデータを収集し、データ間にあるギャップを特定し、集中して取り組むことによって作り出せると信じている。

Getting to the Right Manufacturing Standards

適正な製造基準に到る

Problems with scale-up and mass production can also slow development and escalate costs. Currently, FDA is involved in an extensive, multi-year effort to incorporate the most up-to-date science into its regulation of pharmaceutical manufacturing and to encourage industry to adopt innovative manufacturing technologies.³¹ Moreover, we are also looking critically at areas where FDA regulation may have slowed adoption of improvements.

増産と大量生産に問題があると、開発が減速し、コストが増大することがある。現在、FDAでは、大規模で複数年にわたる取り組みで、最新の科学を医療品製造の規制に組み入れ、業界が革新的製造技術を採用するよう働きかけている³¹。さらに、FDAでは、FDAの規制により改善策の採用が遅れている分野を徹底的に調査している。

³¹ See "A Risk-Based Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (cGMP) for the 21st Century" at <http://www.fda.gov/cder/gmp/>.

³¹ <http://www.fda.gov/cder/gmp/>の "A Risk-Based Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (cGMP) for the 21st Century (21世紀に向けた、現行の医薬品の製造および品質管理に関する基準(cGMP)に対するリスクに基づくアプローチ)"を参照。

The availability of efficient, science-based standards for product characterization and manufacturing creates a win-win for consumers, patients, and the industry.

製品の特徴付けと製造に対して、科学に基づく効率的な基準を利用できるようになれば、消費者、患者、製造業者のそれぞれにとって大変メリットになる。

A Path Forward

パスの今後

Greater success along the *critical path* demands greater activity in a specific type of scientific research that is directed at modernizing the product development process. This critical path research —highly pragmatic and targeted in its focus on issues such as standards, methods, clinical trial designs, and biomarkers — is complementary to, and draws extensively from, advances in the underlying basic sciences and new technologies. Without a concerted effort to improve the critical path, it is likely that many important opportunities will be missed and frustration with the slow pace and poor yield of traditional development pathways will continue to escalate.

Dealing with product development problems is the day-to-day work not only of clinical research and product developers, but also of FDA review scientists. The Agency frequently attempts to resolve problems identified during the review process. Extensive experience in evaluating and working to overcome hundreds of product development challenges and roadblocks has enabled FDA to intervene in a targeted manner, helping to reduce or remove specific obstacles in areas critical to public health. However, there are a host of additional opportunities where more progress is both necessary and possible. Due to the scope of the existing problems in product development and the expected surge in products resulting from investments in translational research, we believe that *critical path* research and standards programs should be high priority to help ensure that scientific innovations can be translated efficiently into public health benefits. These additional efforts should be targeted towards removing specific identified obstacles in development. Although there are numerous public and private groups with expertise to help develop solutions, we believe that FDA is ideally positioned to bring together the stakeholders to identify and address the most significant problems. We believe that efforts targeted at significant challenges and roadblocks have yielded important returns, and can have even greater public health benefits in the near future.

クリティカル・パスによる大いなる成功には、製品開発過程を近代化することを目差した特定の科学的研究における大いなる活動が必要である。このクリティカル・パス・リサーチ基準、方法、臨床試験設計、バイオマーカーのような問題に的を絞った非常に実践的な研究は、基盤となる基礎科学や新技術の進歩に対して相補的であり、そ

Without this investment... frustration with the slow pace and poor yield of traditional development pathways will continue to escalate

この投資がなければ・・・従来の開発経路のゆっくりしたペースや貧弱な生産力に欲求不満がたまり続けることになる

の進歩を広範に取り入れている。クリティカル・パスを改善する取り組みに協力が得られなければ、多くの重要な好機を失い、従来の開発経路のゆっくりしたペースや貧弱な生産力に不満の声が聞かれるようになるであろう。製品開発問題と取り組むことは、臨床研究や製品の開発者ばかりでなくFDAの審査担当科学者にとっても、日常の業務となっている。FDAでは、審査過程で特定された問題については、何度も解決を試みており、数百の製品開発の課題や障害物を評価し、それらの克服に努めてきた広範囲なFDAの経験によって、公衆衛生にとって重要な分野の特定の障害に的を絞って介入し、その障害を取り除くことができた。しかし、さらなる進歩が必要とされ、しかもその進歩が可能であるような追加の好機が、多数存在している。製品開発に現存する問題の範囲とトランスレーショナル・リサーチへの投資によって見込まれる製品の急増を考慮した場合、科学の革新が効率的に公衆衛生の利益に変換されることを保証するために率先して行う必要があるのは、クリティカル・パス・リサーチと基準プログラムである。これらの追加の取り組みは、開発の途中で発見された特定の障害を取り除くことを目標とする必要がある。解決法開発を支援するための専門的知識を有する官民のグループは多いが、投資者と連携して最も重大な問題を特定し処理するには、FDAが理想的な立場にあると確信する。重大な課題や障害物に的を絞った取り組みは大きな収益を生み出してきており、今後は、公衆衛生により大きな利益をもたらすことになる我々は確信している。

The Orphan Products Grant Program

オーファン助成計画

FDA's Orphan Products grant program provides an instructive example of a successful targeted intervention. This program provides up to three years of very modest funding (\$150,000-300,000 per annum) for clinical development costs of qualified products. Between 1989 and 2003, FDA approved 36 novel products (including 23 novel drugs) participating in this program. Thus orphan grant recipients have been an appreciable part of the 20 to 40 new drugs approved yearly during the last 14 years, despite the fact that industrial development of drugs for such limited uses is traditionally very hard to stimulate and only limited funding has been available.³² Recipients of orphan grants also benefit from advice and direction from FDA scientific reviewers on surmounting development obstacles. This program is widely viewed as a major success in assisting in development of treatments for rare diseases, at a very modest investment.

FDA's Orphan Products grant program provides an instructive example of a successful targeted intervention

FDA のオーファン助成計画は、的を絞った介入の教訓的な成功例である

FDAのオーファン助成計画は、的を絞った介入の教訓的な成功例である。本計画は、資格を有する製品の臨床開発経費に対し非常に控えめな基金(年間150,000~300,000ドル)を3年を限度に給付するものである。1989年から2003年までの間に、FDAは本計画に参加している36個の新規製品(うち23個は新薬)を承認した。このように使用が限定されている薬剤の開発は、伝統的に需要の掘り出しが非常に難しく、使える基金も限られているにもかかわらず、このオーファン基金の受領者は、過去14年間に、毎年20~40個の新薬認可のうちのかんりの割合を占めている³²。オーファン基金の受領者は、FDAの審査担当科学者から開発上の障害を克服するための助言や指導を受けられるという利点もある。この計画は、希少疾患に対する治療法の開発に対し、控えめな投資による支援にもかかわらず、大きな成功をおさめていると、広く認められている。

FDA is conducting an internal review of how the successes of the Orphan Products development research might be applied to other kinds of critical path problems.

FDAは、どのようにしてオーファン製品の開発研究の成功を他の種類のクリティカル・パス問題に適用したらいいのか、内部で再検討を行っている。

The Next Steps

次のステップ

The slowdown in new medical products reaching patients in recent years despite growing public and private investment in R&D and tremendous progress in the basic biomedical sciences illustrates that

better biomedical ideas alone are not enough. We must also ensure the successful movement of those ideas along the critical path of development, ultimately delivering reliable, safe, and effective treatments to patients at affordable prices. We must achieve breakthroughs in the way we get these treatments to patients and make them practical and efficient to develop and produce. This is an essential step in achieving more timely, affordable, and predictable access to therapies based on the latest biomedical insights — that so far are having little impact on patient care. If we do not work together to find fundamentally faster, more predictable, and less costly ways to turn good biomedical ideas into safe and effective treatments, the hoped-for benefits of the biomedical century may not come to pass, or may not be affordable.

官民の研究開発への投資が増え、基礎生物学において驚異的な進歩が見られているにもかかわらず、近年、患者に届く新しい医療品が減少しているのは、生物学のアイデアが素晴らしいだけでは十分でないことを明確に示している。開発のクリティカル・パスによって、これらのアイデアが順調に取り入れられ、最終的に信頼できる、安全で効果的な治療法として手ごろな値段で患者に届けられることも認知する必要がある。これらの治療法が患者に届くことようにし、開発と生産を現実的で効率的なものにする必要もある。このことは、最新の生物学の洞察—いままでは患者の治療に対してほとんど影響を与えていない—を基礎に、タイムリーで、手ごろな値段で、予測可能な治療へのアクセスを達成するために不可欠なステップである。素晴らしい生物学のアイデアが安全で効果的な治療につながるようになるには、共同して、本質的に迅速で、予測可能で、経費がかからない方法を見出さなければ、生物学の世紀に期待される利益はもたらされず、かつ享受されることもないであろう。

³² For comparison, FDA approved a total of 21 novel drugs in 2003.

³² 比較として、2003年にFDAは総数で21個の新薬を認可している。

Ensuring that the development pathway keeps pace with biomedicine is crucial to advancing the health of Americans. This must be a joint effort involving the academic research community, industry, and scientists at the FDA, and it must be launched soon to have a timely impact. In the months ahead:

開発経路が生物学と足並みをそろえることは、米国民の健康にとって重要である。これは、研究機関、業界、FDAの科学者などによる共同の取り組みでなければならず、タイムリーな効果を出すためには早急に立ち上げる必要がある。数ヶ月以内に実施されること：

FDA will lead in the development of a national Critical Path Opportunities List...to bring concrete focus to the tasks that lie ahead

FDA は、目先の課題を具体化する・・・国内のクリティカル・パス好機一覧の作成を主導する

- FDA will lead in the development of a national **Critical Path Opportunities List** intended to bring concrete focus to the tasks that lie ahead
- FDAは、目先の課題を具体化することを目途として、国内クリティカル・パス好機一覧の作成を主導する。
- We will develop this list through extensive consultation with all public and private stakeholders.
- FDAは、この一覧の作成にあたり、全ての官民投資者との協議を実施していく。
- In addition, FDA will make internal changes to intensify its ability to surface crucial issues and to support high-priority critical path research efforts.
- FDAは重要な課題を解決する能力を強化し、優先順位の高いクリティカル・パス・リサーチの取り組みを支援するために部内の組織変更を実施する。

Since FDA is involved in setting standards for the development of new medical products, we must take proactive steps to use the best science to guide the development process and ensure that development standards are rigorous, efficient, and achieve maximum public health benefit.

FDAは新医療品の開発に対する基準の制定に関与しているので、開発過程を指導するために率先して最高の科学を取り入れていかねばならず、また、開発基準が厳密で、効率的で、最大の公衆衛生利益を達成するものであることを実証しなければならない。

We look forward to working with the scientific and product development communities to take advantage of this unprecedented opportunity to improve the health of the public and its access to affordable, innovative treatments.

FDAは、国民の健康と手ごろで革新的な治療へのアクセスを改善するという先例のない好機に対し、科学団体や製品開発コミュニティと共同で取り組んでいきたいと考えている。