

## Seriously...

- Innovative biochemical and pharmacologic targets,
- complex chemistry to optimize target interaction,
- increasingly demanding target product profiles (TPP), and
- high regulatory standards

→ unprecedented low productivity of the drug development process

## Therefore...

We need innovative early clinical development to increase probability of success by weeding out bad compounds (or targets) fast and cheap and advancing good ones

## Why don't we innovate enough?

## Innovation is lost when...

- Early clinical strategy is not in place by the time of drug candidate selection
- Decisions are made by the various functions (Tox, DMPK, CMC, clinical, business) in isolation
- We are always planning (frontloading, sequential) for success despite the small odds
- We are largely driven by the timelines of a single compound

## The Phase 1 plan we end up with...

DMPK RF Tox CMC	Full-scale GLP Tox 2 spp: 2-4 wks Safety Pharm	Single Ascending Dose in healthy volunteers	Multiple Ascending Dose in healthy volunteers
-----------------------	--	--	--

• Target organ(s)  
• TK (NOAEL exp)  
• ?biomarkers

• PK, S&T, FE  
• BA, metabolites  
• ?PD  
• ?biomarkers

• PK, S&T  
• PD  
• biomarkers  
• ?Clinical readout

- Sequential, frontloaded, unfocused  
- "one size fits all"

start next candidate

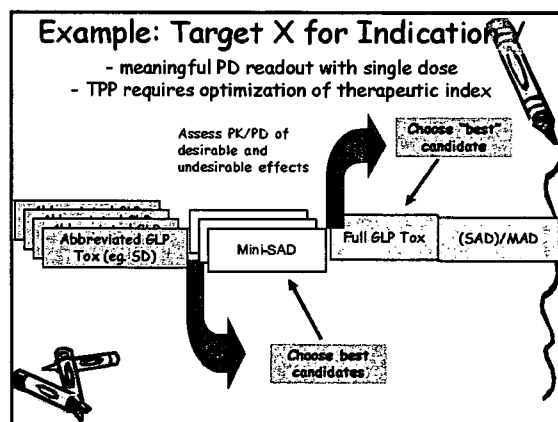
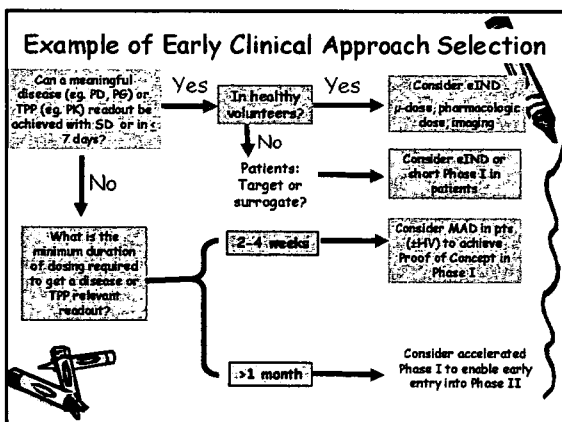
## The Solution?

## We can innovate when...

- Early clinical strategy is well established before candidate selection; address
  - Target-related issues
    - Uncertainty whether target → desired clinical outcome
    - Possibility of target → undesirable outcome
  - Compound-related issues
    - Chemistry scaffold → toxicity
    - MDO properties: BA, DDI, drug product feasibility, etc
  - The "unknown unknowns"
    - Play the "numbers game", especially for "must win" targets or indications

## We can innovate when...

- Decisions are made by program teams whose members are empowered and supported by their functions
- We are focused on achieving "next decision point" with minimal cost and time
- We are driven by the timelines of a program, with the objective: drug on the market by 20XX



## It is important that...

- Decision be made early on target/indication strategy
  - Sequential, parallel, staggered
  - Selected based on
    - Importance of indication/target
    - Uncertainty about target or chemical series
    - "the unknown unknowns"
- The preclinical package be tailored to support the early clinical plan
  - The right amount API synthesized
  - The right size and duration of GLP toxicology studies
    - Volunteer/patient safety paramount (*primum non nocere*)
  - The right level of DMPK characterization, formulation development, etc.

## So, here are the <sup>5</sup>4 things to remember

- Innovative early clinical designs are needed to "beat the odds" and still have good drugs available on the market in time for patient benefit as well as profitability
- Innovation can only be achieved if multidisciplinary program teams are fully functional early in the process, i.e. pre-candidate selection
- "One size fits all" preclinical and clinical plans should be avoided (exceptions may be argued)
- We should be driven by program objectives (drug on the market by 20XX), rather than by single compound timelines
- The main issue with innovative clinical designs is time; however, this is subject to debate:
  - See point above
  - Obtaining early human data may help streamline "Phase 1 proper", thus potentially saving time

# Is Faster Always Better

## The Pros and Cons of Integrated/Accelerated Phase I

QUINTILES

## Proof of Concept-Application of Integrated Exploratory Protocols

Dr Darren Wilbraham  
Associate Medical Director  
Guy's Drug Research Unit (GDRU), Quintiles Limited  
London UK

© Quintiles, 2007

QUINTILES

### The Problem

- Low productivity (~90% attrition) and high cost (~\$1 billion/marketed product) of drug development
- Much of attrition takes place in Phase 2 and beyond due to efficacy and/or safety issues

GAO Report on New Drug Development, Nov 2006

© Quintiles, 2007

QUINTILES

### Pharma R and D Profile

- Very high candidate failure rate after discovery phase
  - Less than 1% of compounds entering development enter the market
  - About 90% fail in preclinical development
  - Only 8% compounds entering Phase I successfully complete Phase III
- High costs of drug development are seen as a major disincentive to investment.
- Late phase failures are financially catastrophic.

© Quintiles, 2007

QUINTILES

### Re-engineer the Exploratory Development Process

- A new smarter approach is required in early clinical development to improve the chances of success in later phases
  - Understand and plan for the optimal product profile
  - Utilize advances in science and technology to improve the decision making process
  - Critically evaluate preclinical data
  - Develop innovative clinical study designs
  - Identify and apply essential criteria for Go/No-Go decisions
  - Focus on data critical to decision-making
- Integrated Exploratory Protocols may offer these benefits


© Quintiles, 2007

QUINTILES

### Integrated protocols


- Single flexible exploratory protocols
- Preliminary investigation of the safety, tolerability, PK, PD and POC/POP in healthy subjects and where possible the target patient population
- Usually combines investigation of single and multiple doses in one protocol
- Protocol designs accepted by EU CAs (MHRA, MPA, BiArM) and RECs
- Design is individualised and tailored to meet the requirements of the development plan for the compound under investigation

© Quintiles, 2007

**Advantages of Integrated Protocols** 


- ▶ Small, well-controlled robust studies which enable:
  - ▶ Investigation in the target population much earlier
  - ▶ A more rational dose selection for Phase IIb from the POC study
  - ▶ Permits go /no go decision making earlier
  - ▶ Promote scientific and operational continuity
  - ▶ Reduced time to study completion and reduced cost
  - ▶ Participation of investigators and investors based on early POP/POC data
  - ▶ Single protocols - 1 regulatory submission

© Quintiles, 2007

**Considerations in integrated protocol design** 


- ▶ Individualised protocols specific to compound under investigation
  - ▶ Review proposed therapeutic indication, seek opinion of clinical experts
  - ▶ Critically evaluate pre-clinical data
- ▶ Usually double-blind, randomized, placebo controlled
- ▶ Define first dose and planned maximum dose
  - ▶ Provide rationale
  - ▶ Avoid stating interim doses as likely to change!
  - ▶ Minimises risk of amendments and maintains flexibility
  - ▶ Describe decision tree for dose escalation and provide stopping rules

© Quintiles, 2007

**Considerations in integrated protocol design** 

- ▶ Include relevant safety, PK and PD assessments
  - ▶ Consider use of appropriate biomarkers/surrogate markers
  - ▶ Use of specialist techniques to indicate the required activity.
    - ▶ PET, Challenge agents
- ▶ Define subject population
  - ▶ Healthy volunteers or patients or both
  - ▶ Exploratory investigations –small numbers
  - ▶ Build in scope for repeat or additional dose groups
  - ▶ Consider age/gender/metabolic status

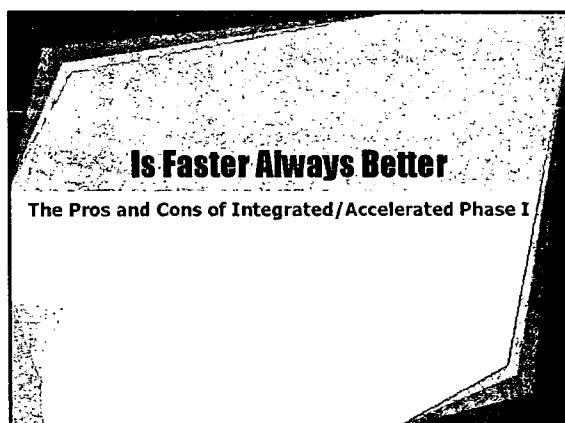
© Quintiles, 2007

**SUMMARY** 

- ▶ Why integrated exploratory development protocols
  - ▶ Flexible integrated Phase I protocols expedite rapid clinical evaluation to POC
    - ▶ Reduces the regulatory authorisation time
    - ▶ Reduces drug development time and cost
  - ▶ Utilise clinically relevant markers to investigate potential activity
  - ▶ Provides key information for go /no go decision making earlier
  - ▶ Enables better dose selection for Phase II b studies
  - ▶ Provides for better candidate selection for late phase development
  - ▶ Minimises risk of late phase failures

© Quintiles, 2007

**Is Faster Always Better**  
 The Pros and Cons of Integrated/Accelerated Phase I



**Industry Experience with Non-Traditional IND Approaches for Phase 1**

Rebecca Boyd, PhD  
 Clinical Pharmacology  
 Pfizer Global Research and Development  
 Ann Arbor, MI

ASCP March 23 2007

## Reducing Late-Stage Attrition

- Early in development optimize candidate selection so only the most promising candidates proceed to large Phase 2/3 studies
- Use Phase 1 as much as possible to make Go/No Go decisions for specific candidates and/or targets or choose best among several candidates
- Consider use of non-traditional INDs to reach Phase 1 decision points with lower investment
- FDA: *“Existing regulations allow a great deal of flexibility in the amount of data that needs to be submitted with an IND application, ...”*

## Alternative IND Options

- Exploratory IND
  - FDA Guidance issued in 2006
    - similar guidance being developed by EMEA
  - Allows single dosing to pharmacologic effect and limited multiple dosing with less preclinical testing than traditional IND
  - Not devised to explore tolerability
- Microdose (sub-pharmacologic) approach
  - Included in Exploratory IND Guidance
  - EMEA Position Paper (adopted June 2004) also available
- “Single-Dose” IND
  - FDA Acute SD Toxicity Guidance in 1996
  - Allows single doses to toleration, supported by single-dose toxicology studies with 14-day follow-up

## Factors to Consider

- What question is important to answer to make early Go/No Go decision?
  - PK – 1/2 only, dose-exposure relationship, time-dependence
  - PD – time course of effect, decision-making
  - Safety/Tolerability
- Can question be answered by conducting a study with limited exposure (dose and/or time)?
- Precedented target/chemical series?
  - Probability of success given prior knowledge
- Cost?
  - Savings on toxicology program and API vs program delay

## Examples

ASCP March 23, 2007

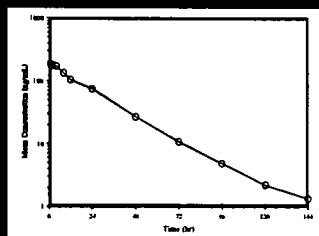
## Example 1 Dosing to Pharmacologic Effect

- Backup compound with Phase 1 data available for lead compound
- Pharmacologic effect measurable in healthy subjects via biomarker response
- Lead compound showed solubility-limited absorption
- Concern that lower solubility for backup would prevent therapeutic concentrations being achieved
- Go/No Go decision criteria: target concentrations achieved and/or biomarker response observed

## Details of Approach

- Objectives:
  - Characterize single dose PK and PD
  - Assess dose-exposure relationship
- Design:
  - 4 doses in 4-way crossover placebo substitution design (N=8)
- Dose Selection:
  - Starting dose:  $\leq 1/50$  of 2-week rat NOAEL and no expected pharmacologic response
  - Maximum dose:  $\leq 1/4$  of the 2-week rodent NOAEL on a mg/m<sup>2</sup> basis or  $\leq 1/2$  of the AUC at the rodent NOAEL or  $\leq$  prespecified change in biomarker
- Toxicology Support:
  - 2-week repeat-dose rat study (sensitive species) and 4-day repeat-dose dog study (1 dose), including safety pharmacology assessments
  - Genetic toxicology

## Results: Therapeutic concentrations achieved and good PK profile



$t_{1/2} \sim 20$  hr

### Impact

- Viable compound identified that could be quickly advanced should attrition of lead compound occur
- Fewer resources vs traditional IND to obtain this information

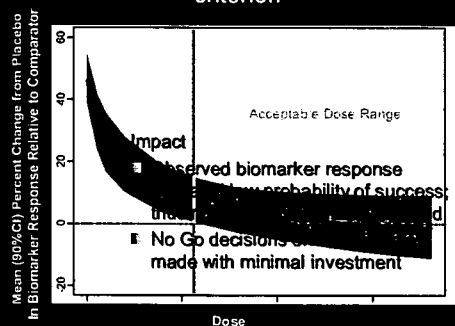
## Example 2 “Single-Dose” IND

- Two backup compounds with Phase 1 data available for lead compound
- Pharmacologic effect measurable in healthy subjects via biomarker response
- PK/PD model linking biomarker response to surrogate endpoint developed using data from lead compound in conjunction with prior knowledge
- Go/No Go decision criterion based on biomarker response following single dose

## Details of Approach

- Objectives:
  - Determine safety, tolerability, PK and PD of single doses
  - Estimate potency from exposure-response relationship for biomarker
- Design (2 Studies Conducted):
  - Randomized, placebo-controlled, double-blind
  - 6 doses, each subject received 1 dose and placebo (N=36)
- Dose Selection:
  - Starting dose consistent with FDA Guidance on maximum safe starting dose
  - Maximum dose based on safety, tolerability, and exposure relative to that in pivotal toxicology studies
- Toxicology Support:
  - Single-dose rodent and dog studies with extended observation
  - Single-dose safety pharmacology assessments
  - In vitro genetic toxicology

## Results: None of compounds met decision criterion



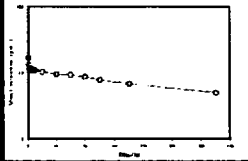
## Example 3 Sub-Pharmacologic Dosing

- Two backup compounds from class with extensive human experience
- Assessment of  $t_{1/2}$  critical for choice of compound to progress
- Considerable uncertainty in projected human  $t_{1/2}$  based on preclinical data
- Decision criteria based on PK/PD analyses:  $t_{1/2} > 12$  hr for BID and  $> 24$  hr for QD dosing

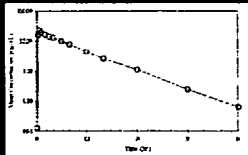
## Details of Approach

- Objectives:
  - Characterize the pharmacokinetic profile of single, sub-pharmacologic dose
- Design (2 Studies Conducted):
  - Open-label, single-dose administration
  - N=12 subjects
- Doses:
  - Single 500- $\mu$ g dose for one compound and 1000  $\mu$ g for another
  - Doses were  $< 1/100^{\text{th}}$  of expected therapeutic dose in humans
- Toxicology Support:
  - Single-dose study with extended observation in rodents at up to 1000x projected human exposure
  - In vitro genetic toxicology studies

**Results: Decision criterion not met for either compound**



Compound 1:  $t_{1/2}$  ~ 300 hr



Compound 2:  $t_{1/2}$  ~ 6 hr

- Observed  $t_{1/2}$  values indicated low probability of success and neither compound advanced
- No Go decisions made with minimal investment (particularly API and time)

**Pros/Cons of Non-Traditional INDs**

- Pros
  - Allow more compounds to be tested in Phase 1 for a given level of investment before selecting one or more candidates for further development via the traditional IND application
  - Allow flexibility to tailor early clinical program to specific question to be addressed
- Cons
  - For a specific candidate, longer time in Phase 1
  - Exploratory IND: May not be suitable if reliable measure of PD not available or requires > 7 days to develop, or if rat not most sensitive species
  - Microdosing: Requires sensitive assay and may not be predictive of therapeutic dose; PK not most important reason for attrition; toxicology TBD
  - "Single Dose" IND: Requires reliable single-dose measure of PD or safety; toxicology TBD

**Summary**

- Non-traditional INDs have facilitated early, less expensive Go/No Go decisions for specific compounds in a number of programs across several therapeutic areas
- Pfizer experience with non-traditional INDs has been limited to compounds in programs where there is prior human experience with the target and/or chemical series
- Impact on overall drug development costs and productivity remains to be determined

**Comparison of INDs**

	Traditional IND	Exploratory IND	Microdose IND	"Single-Dose" IND
SD Tolerability	Yes	No	No	Yes
MD Tolerability	Yes	No	No	No
SD PK	Yes	Yes	Yes	Yes
MD PK	Yes	Yes (7 days)	No	No
Dose-Exposure	Yes	Yes	No	Yes
PD	Yes	Yes	No	Yes
Toxicology Support	2- or 4-wk repeat dose in 2 species, safety pharmacology, genetic toxicology	2-wk in sensitive species, safety pharmacology, genetic toxicology	SD (14 day observation) in 1 species	SD (14 day observation) in 2 species, safety pharmacology, genetic toxicology
API	1 - 3 kg	10 - 300 g	1 - 50 g	50 - 200 g

**Is Faster Always Better**

The Pros and Cons of Integrated/Accelerated Phase I

**The Regulatory Experience With Innovative Phase I Design and Consideration On Novel Early Development Strategy**

Mehul Mehta, Ph.D.  
 Director, DCP 1  
 OCP, OTS, CDER, FDA

Mehul Mehta

## Exploratory INDs: Guidance to Industry, Investigators and Reviewers

- Draft guidance published April 2005, over 350 comments to the docket. Final published in January 2006.
- \*For the purposes of this guidance the phrase *exploratory IND* is intended to describe a clinical trial that occurs very early in phase 1, involves very limited human exposure (up to 7 days of dosing) and has no therapeutic intent.
- Existing regulations allow flexibility of the amount of data that need to be submitted with an IND—depending on the goals of the investigation, the testing being proposed and the expected risks.
- Viewed as pavestone on the critical path.



ASCP 03/23/07

Mehul Mehta

## Use of exploratory INDs (ExpINDs) in improving efficiency of drug development

- ExpINDs will allow sponsors to evaluate up to five chemical entities or formulations simultaneously
- When a lead compound has been selected, the ExpIND is closed and drug development proceeds along the traditional pathway
- ExpINDs provide opportunity to study PK and target interaction early in drug development



ASCP 03/23/07

Mehul Mehta

## The expIND will accelerate discovery and development of new pharmaceutical agents\*

API	Conventional IND	expIND
	1 - 3 Kg	10 - 300 g
<b>Precinical Resources</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 - 12 studies</li> <li>• 220 rodent and 38 NR</li> <li>• 9 - 18 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 - 6 studies</li> <li>• 170 rodent and 6 NR</li> <li>• 3 - 6 months</li> </ul>
<b>Benefits</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Full toxicology profile</li> <li>• Escalation to MTD in clinical trials</li> <li>• Progression directly to Ph 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Predictable API requirement</li> <li>• Faster progression to clinical trials</li> <li>• Capability to evaluate candidates based on target activity</li> <li>• Better development decisions made more quickly</li> <li>• Early and less costly attrition</li> </ul>
	*PhRMA presentation January 2004	

ASCP 03/23/07

Mehul Mehta

## The expIND will accelerate discovery and development of new pharmaceutical agents\*

	Conventional IND	expIND
<b>Disadvantages</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Larger quantity of API</li> <li>• Slower decisions</li> <li>• Late and costly attrition</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potential delayed progression to Phase 2</li> <li>• MTD not established</li> </ul>
	*PhRMA presentation January 2004	

ASCP 03/23/07

Mehul Mehta

## Bottom Line

- CDER sees implementation of an exploratory IND guidance as an important part of FDA's commitment to improving the "critical path" to new medical products.
- The amount of preclinical safety data required for expINDs will generally be less than for conventional INDs.
- Reduction in safety data requirements will be scaled to the goals, duration and scope of the proposed clinical trials.



ASCP 03/23/07

Mehul Mehta

## IND "Clinical Hold" Experience

### Relevant Regulations:

- (I) 21 CFR 312.42: Clinical holds and request for modification
- (II) CDER MaPP 6030.1: IND process and review procedures (including clinical holds), May 1998
- (III) CDER MaPP 7400.4: Tertiary review of genetic toxicology studies resulting in a recommendation for a clinical hold or conduct of animal studies, September 2004
- (IV) CDER MaPP 4151.1: Resolution of disputes: Role of reviewers, supervisors and management documenting views and finding and resolving differences, August 1996
- (V) CDER Guidance: Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers, July 2005
- (VI) CDER Guidance: Content and format of phase 1 INDs for studies of drugs, including well-characterized, therapeutic, biotechnology-derived products, November 1995

ASCP 03/23/07

Mehul Mehta



## IND "Clinical Hold" Experience

### Background:

- Commercial INDs (only) submitted across all therapeutic areas in CDER during years 2003 to 2006 were surveyed for clinical hold.
- In case of a clinical hold, the reasons / disciplines contributing to the hold were assessed.
- Does not include biological INDs.
- Data can be shared in terms of global summary statistics only; illegal to disclose details.

ASCPT 03/23/07

Mehul Mehta

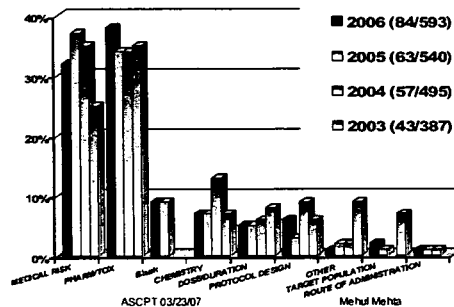
## IND "Clinical Hold" Experience

Year	Total INDs Received	% (n) Placed on Hold
2003	387	11% (43)
2004	495	12% (57)
2005	540	12% (63)
2006	593	14% (84)

ASCPT 03/23/07

Mehul Mehta

## IND "Clinical Hold" Experience



ASCPT 03/23/07

Mehul Mehta

## IND "Clinical Hold" Experience

### Summary:

- Data for last four years show that a small fraction (~12%) of the submitted INDs get placed on clinical hold.
- The two main reasons for clinical hold were Pharm/Tox (35%) and Medical Risk (33%)
- Congratulations on a job well done!

ASCPT 03/23/07

Mehul Mehta

## Conclusions

- Regulatory tools like exploratory IND, micro-dosing, etc have an important contribution to offer during early phase learning and are utilized well by industry.
- Overall, the quality of the FIH INDs submitted seems to be excellent. Two major categories for clinical hold appear to be Pharm/Tox and Medical Risk.
- Most informative FIH protocols require successful integration of all available knowledge from various disciplines, e.g., pharm/tox, clin pharm, chemistry, clinical, ethics, etc.
- Early phase studies provide the best opportunity to learn pharmacology, explore biomarkers and assess exposure-response (efficacy, safety, biomarker); get the most out of them!

ASCPT 03/23/07

Mehul Mehta

## Suggestions

- From pre-IND to post-NDA, develop and utilize as quantitative a framework of exposure – response (dose, biomarkers, QT, surrogate end points, clinical end points, etc) as possible in decision making.
- For the intended therapeutic area, develop the placebo and disease-progression models and utilize them for efficient trial designs
- During the learn phase, characterize the highest dose as well as you can. An arbitrary x fold range may not be adequate. This is the only opportunity. The safety margin defined here plays crucial role in approvability of the drug at the end.

ASCPT 03/23/07

Mehul Mehta

## Suggestions

- Best to learn about adverse effects under the monitored and controlled conditions of these studies.
- Build more certainty (e.g., by expanding the cohort size) before terminating dose escalation.
- Look for side effects that may be suggestive of efficacy!
- Learn the most about the pharmacology of your drug by evaluating an array of biomarkers.

ASCP 03/23/07

Mehtul Mehta

## Is Faster Always Better

The Pros and Cons of Integrated/Accelerated Phase I

ありがとう。

**Thank you!**

Yan Huang, Ph.D  
Tetrap  
March 2008

生物統計支援体制の整備に関する研究

分担研究者：江島 伸興 大分大学医学部人間環境・社会医学講座 情報科学

**研究要旨：**

本研究では医学部における生物統計解析支援に関する研究を目的に、(1) 統計解析に関する研究会および講習会、(2) 医学研究への統計学応用研究、および(3) 統計学理論研究を行ってきた。(1)については研究期間で毎週1回（2時間）を用いて、医学研究に統計学を用いる際の研究方法や実験データ解析を大分大学医学部教員および研究メンバーに指導した。(2)では統計部門として実際の医学研究をまとめる場合の、研究支援および共同研究を行った。(3)ではヒトT細胞白血病ウイルスI型のキャリア分布に関する研究と変量の因果関係分析のための理論研究を行った。

**A. 研究目的**

総合臨床研究センターにおいて生物統計部門整備とフェローシップでの参加者に対する生物統計教育を行う。3年後の本研究終了時には総合臨床研究センターにおいて正式の生物統計家が統計研究と支援、指導、プロトコル作成支援を行える体制を確立する。

**B. 研究方法**

フェローシップ参加者および医学研究者を対象とした生物統計学の基礎と応用の講義および研究会を1週間に1回（1回につき2時間）の割合で行う。データ解析の実践力を高めるために、献血データ、ブユの時系列データ、脳梗塞患者データ等の解析や医学論文作成や発表に際しての統計解析の支援を行う。

**C. 研究結果**

フェローシップ参加者や医学研究者の統計解析に関する基礎力の向上と実データの処理に関する技術の向上が得られた。研究成果とし

ては、研究発表の項に列挙している。

**D. 考察**

生物統計学は統計学の基礎理論が根本にあるが、それと同時に現象に対する考察力とデータ収集技術および、統計モデルの構築能力を養わなければならない。次年度では統計モデルの構築能力の育成を目標に、研究を理論と実践の両面より行う必要がある。

**E. 結論**

本研究では担当者の経験を踏まえて、数理統計学の基礎、現象考察の重要性、統計モデル構築を目標に推進してきた。それと並行して、実践としての研究を(1) ヒトT細胞白血病ウイルスI型感染システム、(2) タイのDoi Inthanon国立公園で採集したブユ(black fly)の季節変動データ解析、(3) デジタル信号解析、および各種の共同研究を行ってきた。生物統計学に対する力量の向上には、広い視野に立脚した学際的な研究や異分野研究者との交流

が不可欠であり、今後の継続研究に反映して行く方針である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- [1] Eshima, N & Tabata, M, Entropy Correlation Coefficient for Measuring Predictive Power of Generalized Linear Models, *Statistics and Probability Letters*, 77, 588-593, 2007.
- [2] Eshima, N, Tabata, M, and Okada, T, Why is the distribution of HTLV-I carriers geographically biased? An answer through a mathematical epidemic model, *Mathematical Medicine and Biology*, 24, 149-167, 2007.
- [3] Eshima, N, Kohda, T & Tabata, M, Statistical solution to the capacity problem in Direct-Sequence Code-Division Multiple Access Communication Systems, *IMA Journal of Mathematical Control and Information*, 24, 289-298, 2007
- [4] Anan, F, Yonemochi, H., Masaki, T., Takahashi, N., Nakagawa, M., Eshima, N, Saikawa, T and Yoshimatsu, H, Homocysteine levels are associated with the results of <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in type 2 diabetic patients, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 34, 28-35, 2007.
- [5] Anan F, Masaki T, Takahashi N, Nakagawa M, Yonemochi H, Eshima N, Saikawa T, Yoshimatsu H., Smoking is associated with urinary albumin excretion: an evaluation of premenopausal patients with type 2 diabetes mellitus., *Metabolism*. 2007 Feb;56(2):179-84.
- [6] Anan F, Shimomura T, Imagawa M, Masaki T, Nawata T, Takahashi N, Yonemochi H, Eshima N, Saikawa T, Yoshimatsu H., Predictors for silent cerebral infarction in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis., *Metabolism*. 2007 May;56(5):593-8.
- [7] Anan F, Yonemochi H, Masaki T, Takahashi N, Fukunaga N, Teshima Y, Iwao T, Kaneda K, Eshima N, Saikawa T, Yoshimatsu H., High-density lipoprotein cholesterol and insulin resistance are independent and additive markers of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertens Res*. 2007 Feb;30(2):125-31.
- [8] Anan F, Masaki T, Umeno Y, Fukunaga N, Teshima Y, Iwao T, Kaneda K, Yonemochi H, Eshima N, Saikawa T, Yoshimatsu H., Correlations of urinary albumin excretion and atherosclerosis in Japanese type 2 diabetic patients., *Diabetes Res Clin Pract*, 77, 414-419, 2007
- [9] Anan F, Masaki T, Yonemochi H, Takahashi N, Nakagawa M, Eshima N, Saikawa T, Yoshimatsu H., Abdominal visceral fat accumulation is associated with the results of (123)I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in type 2 diabetic patients., *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34, 1189-1197, 2007.
- [10] Anan F, Masaki T, Ueno, Y, Yonemochi, H, Eshima, N, Saikawa, T, Yoshimatsu, H, Correlation between homocysteine levels and atherosclerosis in Japanese type 2 diabetic patients, *Metabolism*, 56, 1390-1395, 2007.
- [11] Anan F, Masaki T, Fukunaga N, Teshima Y, Iwao T, Kaneda K, Ueno Y, Okada K, Wakasugi K, Yonemochi H, Eshima N, Saikawa T, Yoshimatsu H, Pioglitazone shift circadian rhythm of blood pressure from non-dipper to dipper type in type 2 diabetes mellitus, *Eur J Clin Invest.*, 37, 709-714, 2007.

## 2. 学会発表

- [1] 江島伸興 How is the code acquisition in DS/CDMA communication systems performed?  
日本計算機統計学会 第21回大会、倉敷芸術科学大学、2007年5月
- [2] Eshima, N & Tabata, M, Application of the entropy correlation coefficient to analysis of the effects of factors in generalized linear models, The 4<sup>th</sup> International Meeting of Psychometric Society, Tokyo, July 2007
- [3] Eshima, N & Tabata, M, Application of the entropy correlation coefficient to analysis of the effects of factors in generalized linear models with canonical links, The 9<sup>th</sup> Japan-China Symposium on Statistics, Spporo, Japan, 25-27 September 2007.

- [4] Eshima, N & Tabata, M, Analysis of the effects of factors in generalized linear models with categorical variables, ISI2007, Lisbon, Portugal, 22-29 Aug. 2007.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 1.特許取得  
なし
- 2.実用新案登録  
なし
- 3.その他  
なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
大橋 京一 (訳)	ポリシーサイクルへの研究の応用; プリティッシュユコロンビア州におけるエビデンスにもとづく医薬品ポリシーの実行と評価	津谷喜一郎、渡邊裕司 (編著)	ケーススタディから学ぶ医療政策—エビデンスからポリシーメーカーへ	ライフサイエンス出版		2007	p27-p47
上村尚人	米国e-IND下の探索的臨床試験の現状と展望	(杉山雄一 栗原千絵子編)	マイクロドーズ臨床試験: 理論と実践—新たな創薬開発ツールの活用に向けて	じほう	東京	2007	45-48

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
大橋京一, 小手川勤.	治験薬概要書の読み方	臨床試験のABC. 日本医師会雑誌—生涯教育シリーズ71	135 (臨時増刊号)	180-184	2007
大橋京一	知っておきたい性差の知識 女性を被験者とする臨床試験の課題	月刊 薬事	49 (8)	79-81	2007
大橋京一	国際共同治験—グローバル早期臨床試験の推進—	臨床薬理	(印刷中)		
内田英二	臨床研究/臨床試験における被験者保護: 試験審査委員会/倫理委員会の役割	臨床薬理	38(4)	249-252	2007
大橋京一ら	国際共同治験推進会議 in Beppu	臨床評価	35(2)	183-281	2007

## IV. 研究成果の刊行物・別刷



## II. ポリシーサイクルへの研究の応用： ブリティッシュコロンビア州における エビデンスにもとづく医薬品ポリシーの実行と評価

### Applying Research to the Policy Cycle: Implementing and Evaluating Evidence-Based Drug Policies in British Columbia

Malcolm Maclure<sup>1)</sup> Robert S. Nakagawa<sup>2)</sup> Bruce C. Carleton<sup>3)</sup>

訳

大橋 京一

浜松医科大学 臨床薬理学 (現: 大分大学医学部 臨床薬理学)

#### エグゼクティブ・サマリー (Executive Summary)

1995年以降、カナダのブリティッシュコロンビア州には、医薬品コスト抑制政策として、賛否両論のある参照薬プログラム (Reference Drug Program: RDP) とそれに関連したポリシーを実施している<sup>1-5)</sup>。それらのポリシーは、年齢、健康状態、経済状況にもとづき住民を保障するため、州の保健省

により公費で運営され、医薬品保険プログラム Pharmacare として公表されている。この Pharmacare は長年にわたり、年間2桁の医薬品コストの伸びに悩んできた。RDPの目的は、他のヘルスサービスのコスト上昇や、住民の健康状態を悪化させることなく、同種 (similar) の医薬品に同額 (similar) の

1) Malcolm Maclure: ブリティッシュコロンビア州厚生省統計解析・評価マネージャー、ハーバード公衆衛生大学院準教授。1984年、同大学院疫学博士課程修了。1998年より南デンマーク大学の臨床薬理学および一般診療研究ユニットの客員助教授。1994-1998年の Seniors Drug Focus Project の主任研究者、また Reference Drug Program と Nebulizer to Inhaler Conversion Program の評価に関する研究協力者。

2) Robert Nakagawa: Simon Fraser Health Region の薬務部長、Faculty of Pharmaceutical Sciences 准教官、ブリティッシュコロンビア大学 Faculty of Medicine 準会員。1995年より Reference Drug Program Expert Advisory Committee の会長を務め、1998-1999年にはブリティッシュコロンビア州厚生省 Pharmacare 長官に就任。1980年、ブリティッシュコロンビア大学より薬学士号 (B.Sc.) を修得。過去には Canadian Society of Hospital Pharmacists 代表、College of Pharmacists of British Columbia の学長を歴任。

3) Bruce Carleton: ブリティッシュコロンビア州小児・女性のための健康センターにおける Pharmaceutical Outcomes Program 代表、ブリティッシュコロンビア大学薬科学部助教授。現在、Pharmacareのための Reference-Based Pricing Evaluation Subcommittee 議長。主な研究内容は、薬物治療と人体や生活におけるその影響。研究は、薬物効果プログラムの評価モデル開発と、患者の健康状態向上のための薬学ケアプロセスのモデル開発を含んでいる。

保険補償額を提供することである。RDPは患者に不利益を与える、と医薬品業界に反発されたが、保健省はエビデンスにもとづいた決定であると述べている。RDPの目標達成については、ハーバード大学<sup>6)</sup>、マックマスター大学<sup>7)</sup>、ワシントン大学<sup>8)</sup>、ブリティッシュコロンビア大学<sup>9)</sup>らの研究者とともに評価にあたった。

この報告書はRDPの社会的、政治的背景をまとめ、その理論と実行、また研究者と方針決定者がどのように医薬品ポリシーの計画、実行、評価を共同研究として行ってきたかについてまとめたものである。共同研究は、ポリシーの実行委員会とポリシーの評価に参加した研究者によって行われ、ポリシーメーカーは評価内容の援助と向上性を指導した。その結果として、ポリシーは科学的なエビデンスをもとに強固な基礎を築いた。

研究者は、ジェットコースターのようにめまぐる

しく上昇、下降する医学的必要性の基準や、ポリシーサイクルなどを含むポリシーメーカーの状況に適合することが求められた。エビデンスのタイプとポリシー決定に至るまでの手順には、医薬品コストの伸び率の分析など時間を要するものから、実行においての詳細を迅速かつタイムリーに伝える短い要点説明など多岐にわたる。エビデンスを集積する際の、外部の研究者の参加と専門家を含めたフォーラムは、研究者とポリシーメーカーの異なる文化の橋渡しとなった。研究者が絶えず、ポリシーの実行に関与する答申委員会に携わることは、研究者と方針決定者との信頼を築き、ポリシーのランダム化比較試験をスムーズに実行させることにつながる。しかし、ポリシーメーカーと研究者間に築かれた個人的な協力関係を、それまでポリシーの実行に関与していなかった新しいスタッフに引き継ぐことは困難である。

## 1. 序論 (Introduction)

### ヘルスケアシステム (The Health Care System)

ブリティッシュコロンビア州は、カナダ10州と、3准州(人口3,049万1,300人)<sup>10)</sup>の中で3番目に大きい州(人口402万3,100人)<sup>11)</sup>である。連邦政府は、1996年医療法(Medical Care Act of 1996)とその後のカナダ健康法(Canada Health Act)に従うという条件で、健康保険プランのために州政府に間接的に多額の金額を援助しカナダのヘルスケアシステムの基盤を築いた。このCanadian Health Actでは次の条件を必要とする。

#### 1. 公共の管理 (Public administration)

ヘルスケア保険プランは非営利で公共の権限により運営され、州政府に対し責任を負う。

#### 2. 包括性 (Comprehensiveness)

プランは、それまで民間の、病院、医師、歯科医師、またはヘルスケア従事者により提供されていたすべてのヘルスサービスを保証しなければならない。

#### 3. 広域性 (Universality)

保険に加入したすべての人々は、同等の条件で、保険のヘルスサービスを受ける権利がある。

#### 4. 移動性 (Portability)

他州へ移動する住民は、移住前と同様にヘルスサービスを保証されなければならない。

#### 5. アクセシビリティ (Accessibility)

州のヘルスケア保険プランは、次のものを提供しなければならない。

a. 保険のヘルスサービスとヘルスサービスへの適切なアクセス

b. 医師と歯科医師に対する、提供されたヘルスサービスへの適切な報酬

c. 保険のヘルスサービスに関しての病院への支払い

もし州がこの法律に従わない場合には、連邦政府は、すべての補助金、または一部の金額を回収することができる。しかし、1990年の半ばに、多額の国の負債に対応し、州への援助が激減したことにより、連邦政府の影響力は減少した。

### 州医薬品プランのバリエーション (Variation among Provincial Drug Plans)

Canada Health Actは、病院外の医薬品による治療を含まないため、各州 (province) は、独自の処方箋保険プランを考案した。その結果、プランの管理体制、保険補償額、医薬品処方集に大きな違いが現れた。いくつかの州は、カナダのいずれの州よりも低価格な医薬品価格を提供することを保証した独自の法律を設置した。

ブリティッシュコロンビア州の保健省は、州民にPharmacareを通して、7つの医薬品プランを提供した。これらのプランは、人口統計、居住地域、経済状況に応じてグループに分けている。それぞれのプランにおいて自己負担 (co-payment)、控除額 (deductible) が決められている。6つのプランのどれにも当てはまらない者には、ユニバーサルプランが用意されている。プランは次のごとくである。

- プラン A: 65 歳以上の高齢者
- プラン B: 長期間にわたりケア設備を要する住民
- プラン C: ソーシャルサービス利用者
- プラン D: 嚢胞性線維症患者
- プラン E: 一般保険償還 (universal coverage)
- プラン F: 小児在宅 (children-at-home) プログラム
- プラン G: 精神保健センターの利用者

処方箋の保険償還は、民間団体も実施している。カナダの 45% の処方箋は州や連邦政府から支払われ、約 55% の処方箋は民間保険会社から支払われている<sup>12)</sup>。民間保険会社は、被保険者のためにしばしば州の医薬品プランと競り合うことがある。ブリティッシュコロンビア州における医薬品の民間保険会社の保障は、ユニバーサルプランの控除に達していない者を対象とすることもある。これらのほとんどのプランは雇用側によって提供されている。

1990年代、すべての医薬品プランは、コスト上昇によりさまざまな面で苦難に直面していた。ブリティッシュコロンビア大学 (University of British Columbia: UBC)<sup>13)</sup>のエコノミストらは、「コスト上昇の主な原因は、比較的 low 価格だった古い薬の代わりに現れた新薬の価格上昇である」と長年にわたり考えられていたことを確認した。しかし、薬の価格上昇が主な原因ではないとする見方は、インフレの計算の

標準的な方法、すなわち「昨年の製品や旧サービスの価格の変動」を非現実的に解釈することから生まれている。新薬が昨年は購入不可能な薬だったと考えるならば、高額な新薬は常に計算から除外されることになる。UBCのエコノミストらは、より現実的な見方をした。たとえば、高血圧の薬を血圧の治療薬とし、血圧の治療は去年も対処できた、と考えることである。薬品の価格の上昇がコスト上昇の主な原因とする考えにもとづけば、参照価格を提供することは同種医薬品のために、同様の保険保障額を提供することは、理にかなっている。

### 国による医薬品承認と価格規制 (National Drug Licensing and Price Control)

カナダでの医薬品販売は連邦政府により規制されている。ヘルス・カナダの医療用製品プログラム (The Therapeutic Products Programme of Health Canada) は製造者から申請書を提出させ、医薬品の安全性、有効性について審査している。審査を受けた情報は製薬会社により配布され、医薬品の望ましい使用法についても提供される。審査では、医薬品価格や、薬物治療の適切な使用場所については考慮されていない。

1987年まで、カナダでの医薬品の価格は製薬企業によってすべて決められていた。1987年に、薬品の特許保護が増加する間にも消費者の利益が保護されるように、特許法 (Patent Act) の下に特許医薬品価格審議委員会 (The Patent Medicines Prices Review Board: PMPRB) が設立された<sup>14)</sup>。PMPRB は独立した準司法団体 (quasi-judicial body) であり、新薬の価格や、特許保護期間の価格上昇について監視している。その義務基準は3つある。

- ・カナダにおいて製造者が定めた特許医薬品価格が過剰な価格ではないこと。
- ・カナダにおける医薬品の価格変動の傾向を毎年議会へ報告すること。
- ・専売特許権所有者により販売される医薬品の消費割合についての研究結果を、毎年議会へ報告すること。

PMPRBは連邦政府より援助を受けているが、独立した組織として直接議会へ報告をしている。その機

能を果たしながらPMPRBは、新しい医薬品について過剰でない最高の価格を決定している。PMPRBは限られた司法権しか有しておらず、非特許医薬品の価格については影響力をもっていない。医薬品価格と、研究、開発、薬品保護のための使用したコストの間には何らかの関連があるかもしれないが、カナダでの医薬品価格の決定要素は国際マーケットに依存している<sup>15)</sup>。

### ポリシーの概要 (Policy Overview)

ブリティッシュコロンビア州のPharmacareは、1995年10月に参照薬プログラム (Reference Drug Program: RDP)を公表した。RDPは、エビデンスにもとづいた標準的な医薬品治療については公的に支払うべきであるとの考えにもとづき、保険保障額決定の手段を設立した。もし、高価格の薬品に優れた効果や副作用の減少の確証が認められなかった場合には、公的資金のうえに成り立つ保険プログラムから追加の金額はカバー (cover) されない。

RDPは1980年代から1990年代にかけて、ニュージーランド、ドイツ、その他のヨーロッパ諸国で参照価格システムをモデルとして実施された<sup>16~19)</sup>。RDPの下で臨床的有効性が証明され、同種同効薬より安い金額設定であると認められた薬は、「参照薬」(reference drug)とされ、価格は全額カバーされる。

ブリティッシュコロンビア州でのRDPの主な特徴は、非参照薬においても医師が治療の必要性を報告した患者の場合や、州薬局処方箋ネットワーク「ファーマネット」(PharmaNet)の主要コンピュータから患者の特例を認める通知があれば、全額支払われるという融通性をもったものである。もし、医師がファクスや電話で、患者が参照薬を使用できない、または効果が得られないと報告された場合、Pharmacareは、通常48時間以内に特例を認め、他の同等の薬が全額支払われるよう手配する。もし、医師が参照薬を特例許可を受けずに処方した場合にはPharmaNetのコンピュータは、調剤した薬剤師、医師や患者にこのポリシーを伝えることと、以下3つのいずれかの方法をとるように警告が与えられる。1)もし患者に非参照薬を使用する特定の理由がなければ、医師は申請書を提出し、Pharmacareから特別権利の

許可を得る。2)もし患者に非参照薬を使用する特定の理由がなければ、医師は参照薬に処方を変える。3)患者は、処方箋と参照薬との差額を支払う。

このように、RDPは、医学アドバイザー、研究者、医師、薬剤師からのさまざまなエビデンスをもとにどの薬がカバーされるべきかを定めるための、資金援助機構である。

### 医学的必要性 (Medical Necessity)

“医学的必要性”という言葉はヘルスケアの基金を正当化するために、しばしば使われる言葉である。医薬品ポリシーの議論の多くは、この言葉の解釈の違いから起こった。この言葉の意味について、カナディアンスタディ<sup>20)</sup>は、ポリシーのさまざまな目的に対応できるよう、下記に示される4つの定義を決めた。

#### 定義 1. 臨床医と病院の役割

##### (What Physicians and Hospitals Do)

最初の定義は、健康保険へ公的資金が支払われるようになった1960年代から1970年代に広まった。その当時、薬物治療の分野において、処方薬は今日に比べてごくわずかであった。それに加え、同種医薬品もわずかであった。このため、すべての処方箋はPharmacareプログラムにより支払われた。Pharmacareは、病院と違い、処方集を作成し管理するための医薬品治療学委員会 (Pharmacy and Therapeutics committee)のような、正式な審査組織をもっていなかった。この最初の定義は、非制限的な処方集を作成することを擁護する者によって支持されている。それは、患者に対しての薬の選択は、患者個人の病態に深く影響するため、医師の治療経験や判断は専門委員会によって向上されるわけではないという考えからである。これは、医師はほとんどの場合において適切な薬を処方できると仮定しているからであるが、多くの研究結果はこれに反している<sup>21~25)</sup>。またこの見方は、医師が処方箋について判断を下す際に、科学的な情報ではなく宣伝目的の情報源を使用する傾向があるという、今日の医療の現状も軽視している<sup>26,27)</sup>。さらに、病院内処方集委員会 (hospital formulary committee)の役割も考慮に入れていない。