

|                     |                                                                               |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Title</b>        | 創薬に関する技術トレンドと研究開発プロセスへの活用                                                     |
| <b>Author(s)</b>    | 田中, 秀司                                                                        |
| <b>Citation</b>     |                                                                               |
| <b>Issue Date</b>   | 2005-09                                                                       |
| <b>Type</b>         | Thesis or Dissertation                                                        |
| <b>Text version</b> | author                                                                        |
| <b>URL</b>          | <a href="http://hdl.handle.net/10119/582">http://hdl.handle.net/10119/582</a> |
| <b>Rights</b>       |                                                                               |
| <b>Description</b>  | Supervisor:近藤 修司, 知識科学研究科, 修士                                                 |

# 修 士 論 文

## 創業に関する技術トレンドと研究開発プロセスへの活用

指導教員 近藤修司 教授

北陸先端科学技術大学院大学  
知識科学研究科知識社会システム学専攻 MOT コース

350604 田中 秀司

審査委員： 近藤 修司 教授（主査）  
              亀岡 秋男 教授  
              井川 康夫 教授  
              遠山 亮子 助教授

2005 年 8 月

# 目 次

## 1 序論

|     |                   |   |
|-----|-------------------|---|
| 1.1 | 研究の背景             | 1 |
| 1.2 | 研究の目的とリサーチ・クエスチョン | 5 |
| 1.3 | 論文構成              | 6 |

## 2 先行研究

|     |                       |    |
|-----|-----------------------|----|
| 2.1 | 先行研究調査方法              | 7  |
| 2.2 | 研究開発マネジメントに関する研究      | 7  |
| 2.3 | 製薬企業の研究開発マネジメントに関する研究 | 10 |
| 2.4 | 本研究の位置付け              | 13 |

## 3 学術論文数を指標とした研究開発活動の評価

|     |                          |    |
|-----|--------------------------|----|
| 3.1 | 研究方法                     | 14 |
| 3.2 | 調査研究結果                   | 18 |
| 3.3 | 製薬企業における業務プロセス及び研究開発プロセス | 27 |
| 3.4 | 考察及び課題                   | 29 |

## 4 科学技術トレンドが研究開発に与えた影響

|       |                           |    |
|-------|---------------------------|----|
| 4.1   | シミュレーション                  | 31 |
| 4.1.1 | 一般的な説明に使用される医薬品の研究開発モデル   | 32 |
| 4.1.2 | 実際の医薬品に関する研究開発モデル         | 37 |
| 4.1.3 | 現在の医薬品に関する研究開発モデル         | 38 |
| 4.1.4 | ヒト・スクリーニング試験を取り入れた研究開発モデル | 43 |
| 4.1.5 | 臨床試験のシミュレーション             | 45 |
| 4.2   | エビデンス及びアウトカム              | 51 |
| 4.2.1 | エビデンス及びアウトカムと研究開発         | 51 |
| 4.2.2 | 医薬品売上高に影響する要因の探索          | 54 |

## 5 結論と含意

|     |        |    |
|-----|--------|----|
| 5.1 | 結論     | 58 |
| 5.2 | 理論的含意  | 59 |
| 5.3 | 実践的含意  | 60 |
| 5.4 | 残された課題 | 61 |

|      |    |
|------|----|
| 参考文献 | 62 |
|------|----|

|    |    |
|----|----|
| 謝辞 | 71 |
|----|----|

# 目 次

|      |                                                                                                                                                                                                             |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1    |                                                                                                                                                                                                             |
| 1.1  | 製薬企業の研究開発費と利益の対売上高比率の推移・・・・・・・・・・ 2                                                                                                                                                                         |
| 3    |                                                                                                                                                                                                             |
| 3.1  | PubMed Web サイトの入力画面・・・・・・・・・・ 1 5                                                                                                                                                                           |
| 3.2  | PubMed での Limits 画面・・・・・・・・・・ 1 7                                                                                                                                                                           |
| 3.3  | 医薬品の研究開発における有効性（"effect"あるいは"efficacy"）及び安全性<br>（"toxic"、"toxicity"あるいは"safety"）に関する論文数の経年推移・・・・ 1 9                                                                                                        |
| 3.4  | 医薬品の研究開発における有効性（"effect"あるいは"efficacy"）及び安全性<br>（"toxic"、"toxicity"あるいは"safety"）に関する各年の論文数の 1991 年を対照<br>とした経年推移・・・・・・・・・・ 2 0                                                                              |
| 3.5  | 医薬品開発プロセスのモデル化（モデル I、一般的な説明に使用される医薬品の<br>研究開発モデル）・・・・・・・・・・ 2 1                                                                                                                                             |
| 3.6  | 医薬品の各研究開発段階を表現するキーワード・・・・・・・・・・ 2 2                                                                                                                                                                         |
| 3.7  | 医薬品の①探索研究及び前臨床試験（"screening"）、②第 I 相試験（"healthy<br>volunteer"）、③第 II 相試験（"dose-response"）、④第 III 相試験（"double blind"）、<br>及び⑤第 IV 相試験（"evidence" あるいは"outcome"）に関する論文数の経年推<br>移・・・・・・・・・・ 2 3                |
| 3.8  | 医薬品の①探索研究及び前臨床試験（"screening"）、②第 I 相試験（"healthy<br>volunteer"）、③第 II 相試験（"dose-response"）、④第 III 相試験（"double blind"）、<br>及び⑤第 IV 相試験（"evidence" あるいは"outcome"）に関する各年の論文数の<br>1991 年を対照とした経年推移・・・・・・・・・・ 2 4 |
| 3.9  | 医薬品の研究開発に関するキーワード・・・・・・・・・・ 2 5                                                                                                                                                                             |
| 3.10 | 医薬品の研究開発に関連するキーワード、"cloning"、"simulation"、<br>"drug delivery system"、"genome"あるいは"genomic"を含む論文数の<br>経年推移・・・・・・・・・・ 2 6                                                                                     |
| 3.11 | 医薬品の研究開発に関連するキーワード、"cloning"、"simulation"、<br>"drug delivery system"、"genome"あるいは"genomic"を含む各年の論文数の<br>1991 年を対照とした経年推移・・・・・・・・・・ 2 6                                                                      |
| 3.12 | 製薬企業における業務プロセスが生み出す付加価値・・・・・・・・・・ 2 8                                                                                                                                                                       |
| 3.13 | 製薬企業における各研究開発プロセスの活動の増加率・・・・・・・・・・ 2 9                                                                                                                                                                      |

|                                                    |     |
|----------------------------------------------------|-----|
| 3.14 医薬品の研究開発に関連するキーワード”nanotechnology”を含む論文数の経年推移 | 3 0 |
|----------------------------------------------------|-----|

#### 4

|                                                       |     |
|-------------------------------------------------------|-----|
| 4.1 医薬品開発プロセスのモデル化（モデルⅠ、一般的な説明に使用される医薬品の研究開発モデル）      | 3 3 |
| 4.2 製薬企業のホームページで示されている医薬品研究開発のプロセス                    | 3 5 |
| 4.3 Stage Gate 法によるテーマ数のパイプライン管理モデル                   | 3 6 |
| 4.4 医薬品開発プロセスのモデル化（モデルⅡ、実際の従来における医薬品の研究開発モデル）         | 3 8 |
| 4.5 開発中止理由                                            | 4 1 |
| 4.6 医薬品開発プロセスのモデル化（モデルⅢ、現在において主流である医薬品の研究開発モデル）       | 4 2 |
| 4.7 医薬品開発プロセスのモデル化（モデルⅣ、幾つかの製薬企業が試みている医薬品の先進的研究開発モデル） | 4 3 |
| 4.8 開発中止理由                                            | 4 4 |
| 4.9 PK/PD モデルから曝露/応答解析モデルへの拡張                         | 4 6 |
| 4.10 医薬品の研究開発段階と生存曲線                                  | 4 7 |
| 4.11 米国の 10 大製薬企業における 1991 年～2000 年の累積成功確率            | 4 7 |
| 4.12 医薬品開発プロセスのモデル別での累積成功確率を指標とした仮想的生存関数パターン          | 4 9 |
| 4.13 GAM 解析の AIC プロット                                 | 5 6 |
| 4.14 GAM 解析における残差                                     | 5 6 |
| 4.15 Cooks distance vs. leverage のプロット                | 5 7 |

# 表 目 次

4

4.1 開発段階別化合物数と承認取得数（1999～2003 年の併合データ）・・・ 3 9

# 第1章 序論

第1章の序論では、第1節で本研究の背景を、第2節で本研究の課題を、そして第3節では論文構成について述べる。

## 1.1 研究の背景

医薬品産業は知識集約産業であり、製薬企業における研究開発費の売上高に対する比率は他の産業と比較して高いことが知られている。総務省が纏めた「科学技術研究調査報告」によれば、2003年度の研究開発費の対売上高比率は、全産業で2.98%であったのに対して、医薬品産業では8.43%であった。農林水産業0.74%、鉱業0.93%、建設業0.42%、情報通信業2.08%と比較して、製造業は3.71%と比較的に高い数値を示していたが、その製造業の中でも首位となっている医薬品産業の数値は、第2位であった精密機械工業の6.26%よりも2%以上も大きな数値であり、突出した値といえる。また、医薬品産業のリーディング企業である大手10社の研究開発費の対売上高比率の推移を図1.1に示すが、経時的に上昇していることが読み取れ、2003年度には14.2%に達している。このような傾向は国内製薬企業のみ認められるものではなく、Global Big Pharma と呼称される海外大手製薬企業でも同様であることが確認されており、Abbot、Bristol-Myers Squibb、Eli Lilly、Johnson & Johnson、Merck、Pfizer、Schering Plough、Wyeth、計8社における2003年度の平均値は13.3%である。他の産業においてもリーディング企業の研究開発費が平均的企業よりも高い傾向は認められるが、医薬品産業ではその傾向が顕著である。投入するリソースが大きいことから、医薬品産業における研究開発のマネジメントとそれが製品、サービス、プロセスへのイノベーション等といった研究開発のアウトカムへ与える影響を明らかにすることは、製薬企業の経営上の重要な課題であると考えられる。

しかしながら、製薬企業における研究開発プロセスのマネジメントあるいは組織能力に関する研究は、他の産業分野と比較して少なく、研究開発効率に影響を与える要因や企業間格差の源泉（コンピタンス）については、必ずしも十分に解明されていないのが現状である。この理由として、「医薬品の研究開発はセレンディピティという用語に代表されるように偶発性の高い、研究者個人の能力に負うところが大きく、マネジメントの対象として扱うことが困難である」といった見解が時に示されるが、医薬品の研究開発に対する認識としては明らかに誤りである。医薬品の研究開発プロセスを新薬のもととなる化合物を創製・発見する「探索段階」と、その化合物の有用性



を検証して上市出来る製品へと仕上げる「開発段階」の2つに大きく分けて考えると、数十人から時には数百人が従事する開発段階と比較して、探索段階においては研究者個々人の力量が成果を左右する面も一部認められるが、チームとして取組むことが常である。また、研究分野の設定、研究テーマの新設・改廃、投入するリソースの配分、研究テーマの運営方法、研究テーマ横断的なサポート・スタッフの設置といった多岐にわたる活動は、研究開発マネジメントそのものである。

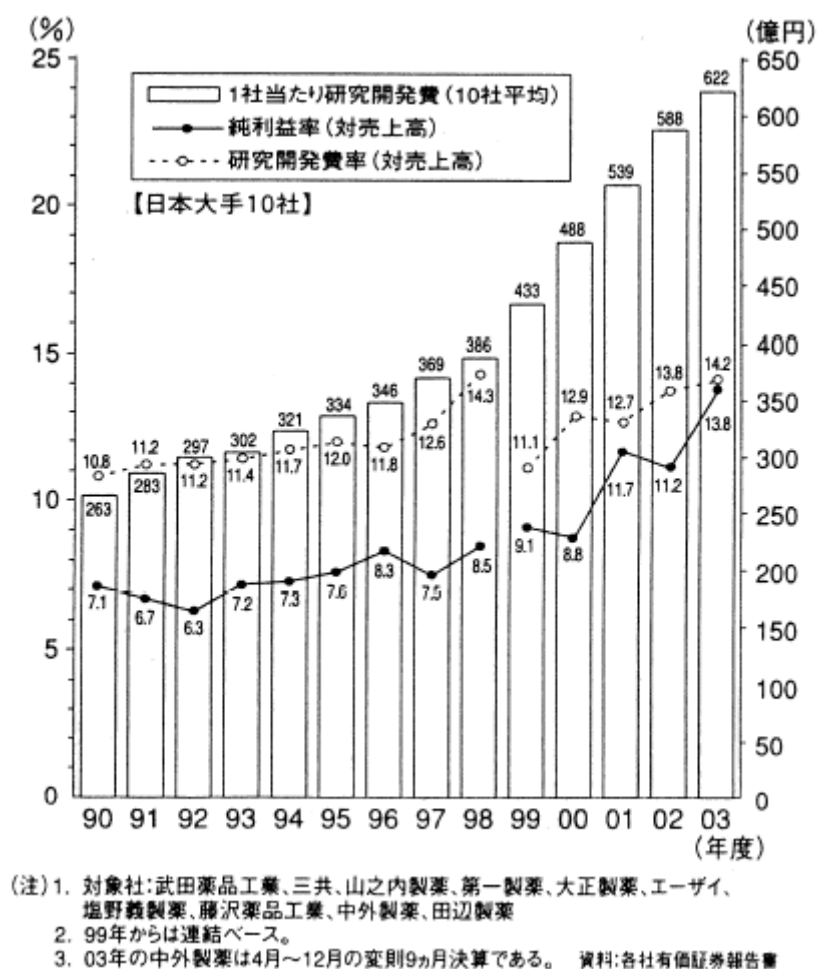


図 1. 1 製薬企業の研究開発費と利益の対売上高比率の推移 (日本製薬工業協会, 2005 より一部改変して転載)

また、製薬企業における研究開発プロセスのマネジメント、組織能力の重要性を訴求する記事あるいは論文においてさえも、「R&D の専門家は R&D 以外のことは念頭にないことが多く、経済的・経営的感覚が欠如している」ので、「MOT の意識を持ち実行している企業は限られたものでしかないと想定される」（国際医薬品情報, 2003）といった既に過去のものとなったステレオ・タイプな認識に甘んじていることも問題である。このような現状を打破する方策としては、製薬産業に関する高度な専門性を有すると共に、MOT を中心とした企業経営に関する知識と経験をバックグラウンドとして持つ者によるアプローチが必要と考えられる。

一方、医薬品産業は生命と健康に直接的に貢献する産業分野であることから、「治療方法のない難病に有効であったり、肉体的に負担の大きい手術を回避して生活の質（Quality of Life: QOL）を向上させるなど質の高い医薬品が国民にできるだけ早く合理的な価格で提供されること」の実現は規制当局の目標であり、我が国の医薬品産業の振興を図る意図を持って厚生労働省は 2002 年 8 月 30 日に「医薬品産業ビジョン」を公表している。その中では、「各企業の今後の戦略的な経営企画立案に資することを目的として、①医薬品産業のスパイラル発展のメカニズムを示し、10 年後の産業構造について国際競争力のある将来像を提示するとともに、②その将来像を目指して、2002 年度から 2006 年度までの今後 5 年間で『イノベーション促進のための集中期間』と位置づけ、創薬環境整備の具体案をアクションプランとして示すこととした」、との記載がある。しかしながら、示された「医薬品産業のスパイラル発展のメカニズム」とは、①創薬研究の活性化や産業の国際競争力の強化⇒②世界の患者を救うような画期的新薬の創製⇒③企業としての収益の確保と新たな研究開発投資⇒④医療ニーズにさらに対応するためのさらなるイノベーション、といった「医薬品産業がスパイラル発展するための好循環」、のことであり、漠然としたコンセプトの域を出ないものである。また、示されているアクションプランは、政府による取組みの強化・推進として、①政府全体としての総合的な対応、②関係省庁等における積極的な取組み、国際競争力強化のためのアクション・プランとして、①研究開発に対する支援、②治験等の臨床研究の推進（「全国治験活性化 3 カ年計画」）、③薬事制度の改善、④薬価制度・薬剤給付の今後の在り方、⑤後発医薬品市場の育成、⑥大衆薬市場の育成、⑦流通機能の効率化・高度化、⑧情報提供の推進、⑨事業再編や産業再編に伴う雇用の安定確保、という総花的なものである。このようなアクションプランの進捗に対する製薬企業側の評価に関しては、直接的な報告はあまりみられないが、森下&川上（2005）が行った最近のインタビュー調査では、「臨床開発を最も効率的に促進させるものは何ですか？」という質問に対する過半数の回答は、「審査を含めた薬事行政の変化」であり、臨床開発のプロセス・イノベーションが成果につながるためには、製薬企業側による新技術や新システムよりも、薬事行政のあり方が鍵を握っているという見解が

得られている。製薬企業側のニーズとしては、規制当局による業界指導よりも当局自身の改革が望まれているようであり、「医薬品産業ビジョン」が「各企業の今後の戦略的な経営企画立案に資する」ことは想定できない。

製薬企業における経営戦略の一環として研究開発プロセスのマネジメントあるいは組織能力の向上は上述のように非常に重要であり、コア・コンピタンスとしての改革あるいは改善が求められる。研究開発における今までの経緯と現状を把握することが出発点となるため、インプットの指標では①研究開発費、アウトプットの指標では②特許、あるいは③研究開発各ステージの医薬品候補数が先行研究では使用されてきた。

研究開発費を指標とする場合には、研究対象が上場企業で構成されるのであれば、公開されている財務諸表を調査することでデータが入手可能であるが、支出内容の詳細を把握することは困難である。また、上場前のスタートアップ企業を研究対象に含める場合にはデータの入手自体が難しい。これらの問題の解決策の一つとして、アンケート調査が考えられる。最近の例を挙げると、米国研究製薬工業協会（PhRMA）から発表された2004年及び2005年の「PhRMA 会員企業を対象とした調査レポート」では、各々2002年及び2003年の研究開発段階ごとの費用が示されているが、1970年以降の他の年代に関しては、総額のみデータとなっており、経年的な変化を詳細に追うことはできない。単発的な調査では、このように経年的変化を把握できず、長期に渡る調査を企画するには確立した何らかの組織的研究活動が基盤となる必要があると思われる。また、医薬品の研究開発はグローバルに実施されており、一部の国を対象としたアンケート調査から得られる結論は十分な信頼性があるとは言い難いことから、アンケート調査が大規模となる問題も有している。

特許は、研究開発のアウトプット指標としてしばしば使用され、医薬産業に関してもインプットの指標である研究開発費と組み合わせて研究開発効率を検討した本庄&羽田（1998）、菅原（1999）等の研究例がある。特許には公開されたデータベースがあり、様々な観点からの検討が可能で、経年的な変化も把握可能である。しかしながら、医薬品にとって最も重要な特許である物質特許は、研究開発の早期ステージにおけるアウトプットであり、臨床開発ステージを反映していない。医薬品の研究開発過程において最も費用がかかり、開発継続可否判断が困難である臨床開発過程の評価が困難である指標では、医薬品の研究開発全体を把握できない。また、遺伝子特許などで問題となったように特許は属地主義であり、制度変更等による外因的影響を受け易く、異なる地域間、時系列間での比較可能性が低いことも大きな問題点である。

研究開発各ステージでの医薬品候補数は、製薬企業での研究開発活動の直接的成果である。日本の製薬企業団体である製薬協によるアンケート調査が実施されており、国内主要製薬企業に関しては容易にデータが利用可能である（日本製薬工業協

会,2005)。また、企業の IR 活動の一環として、プロダクトパイプラインの公開を行う企業も多く、候補化合物数だけでなく、どのような疾患を対象とされた化合物であるかの情報入手も可能となっている場合もみられるようになったことも近年の変化である。実際に、研究開発各ステージでの医薬品候補数とインプットの指標である研究開発費と組み合わせて、研究開発効率等を検討した先行研究がある(山田, 2001; 矢吹&森澤, 2004)。しかし、問題点として、研究開発費を指標とする場合と同様に、研究開発プロセスや組織についての情報を把握できないこと、市場における研究活動(市販後調査、市販後臨床試験)に関するデータに関してはまとめられたデータがなく、新たな調査が必要であり、さらに、欧米の製薬企業におけるデータを取得するにも新たな大規模なアンケート調査が必要となることなどが挙げられる。

## 1.2 研究の目的とリサーチ・クエスチョン

本研究では、医薬品の研究開発による成果としての学術論文を抽出することによる科学技術トレンド指標の探索方法を提案し、明らかとなった科学技術トレンド指標が医薬品の研究開発に与えた影響を具体的に示すことで、本手法の有用性を検証することを目的としている。

本手法では、探索段階から市販後臨床試験までの全ての研究開発の動向を把握でき、検索手法の工夫によって研究開発の詳細な内容を把握、検索範囲の期間を区切ることによってその変化についても調査可能である。学術論文を検索することによる科学技術トレンドの探索は、科学計量学による代表的なアプローチであり(藤垣ら, 2004)、本研究で利用している手法自体は非常にシンプルなものである。科学計量学的手法を用いる場合には、データベースの質が結果に大きく影響するが、医薬品の研究開発に関連するデータベースに関しては PubMed に代表される国際的な信頼性の高いデータベースが整備されており、誰でも容易に利用可能である。最新のデータの入手という点についても、医薬品研究のアウトプットとして最重要視される特許性を確保するためには論文発表に先がけて特許申請する必要があるが、このラグは大きなものではなく、実務上問題とならない。この学術論文数を指標とすることで、従来の指標を用いた場合の欠点を解消することが可能であるとの仮説を設定する。

さらに、本研究では、明らかとなった科学技術トレンド指標が医薬品の研究開発に与えた影響を具体的に示すことで、学術論文数を指標とすることの有用性を検証することとしている。つまり、体系的実証研究で明らかにした事項に関して、事例研究及び文献研究によって妥当性を検証するという慎重な立場をとっている。多面的なアプローチを組み合わせることで客観性と具体性を両立させ、医薬品の研究開発効率向上

への過去の取り組みとその成果の関連性を明らかにし、今後の製薬企業における研究開発戦略策定への示唆を得ることとした。

また、本研究のメジャー・リサーチ・クエスチョンは、

①医薬における研究開発戦略は、どのように変化しているのだろうか？

②医薬の研究開発プロセスにおけるイノベーション特性、各製薬企業の文脈を考慮した上で、適切な戦略は何か？

である。これらのクエスチョンを詳細に分析するために、より具体的な疑問点として次のサブシダリー・リサーチ・クエスチョンを挙げる。

●医薬における研究開発活動全体の変化を体系的に把握する手法として、適切と考えられるものは何か？

●上記の手法を適用して得られた結果を支持する事例は、どのようなものか？

## 1.3 論文構成

本論文は、5つの章より構成される。第1章では、本研究の背景と目的を述べた。続いて、第2章では、本研究に関連する先行研究レビューを行い、研究の学術的位置付けを明らかにする。第3章では、医薬品の研究開発による成果としての学術論文を抽出することによる科学技術トレンド指標の探索を行う。第4章では、明らかとなった科学技術トレンド指標が医薬品の研究開発に与えた影響を具体的に事例として示す。第5章では、第3章で行った体系的研究の結果、及び第4章の事例研究の結果をもとに総合的な考察を行い、本研究の結論を述べる。最後に、本研究に残された課題について述べる。

## 第2章 先行研究

第2章で、新製品開発研究のマネジメントに関する研究領域の過去の発展を、各研究で用いられているアプローチでカテゴリー化してレビューする。第1節では先行研究調査方法の概要について述べ、第2節では研究開発マネジメントに関する先行研究について調査し、第3節では分析する対象分野を医薬品産業に絞って先行研究を調査・整理、第4節で先行研究と第1章で提示した研究課題の位置付けを明確化する。

### 2.1 先行研究調査方法

企業が自社内で研究開発を行い始めたのは19世紀後半から20世紀初めにかけてであり、ベル、デュポンといった欧米大企業が研究所を設置したことに端を発している。更に、研究開発（あるいはイノベーション）のマネジメントが研究対象として取り上げられるのはずっと時代を下ることになり、今日につながる研究領域が確立されたのは1960年代と、比較的新しい学問領域と言える。以下に示した先行研究のレビューにおいては、1960年代以降の体系的実証研究を中心に記載し、事例研究及び文献研究についても補完的に記述する。事例研究や文献研究には訴求力が高く一般化可能で示唆に富むものも認められるが、明示されている研究開発の成功要因とその軽重が整合性を持って捉えられたものであるのかを評価するには、何らかの体系的な実証研究が必要だと考えられる。つまり、体系的実証研究、事例研究及び文献研究は、本質的に相互補完するものであり、本先行研究レビューにおいても体系的研究の系譜を中心に扱い、適宜、事例研究と文献研究を取り上げることとする。

### 2.2 研究開発マネジメントに関する研究

研究開発（あるいはイノベーション）マネジメントに関する体系的実証研究は、1960年代に端を発し、約20年間に渡って欧米を中心として、イノベーションを成功あるいは失敗に導く一般化された要因（製品あるいはプロジェクト個別の特有的要因でなく、多くの場合に共通して認められる要因）を見出すための試みがなされた。この研究アプローチのパイオニアとなった報告としては、Myers & Marquis (1969) が知られており、成功した576もの研究開発に関する体系的実証研究を行った。彼らはイノベーション・プロセスを「アイデア創造」、「問題解決」そして「実施・使用」の3段階か

らなる多段階情報処理システム（information processing system）とみなし、「アイデア創造」段階では企業外部、「問題解決」段階では企業内のインフォーマル情報ネットワークが情報源として重要であることを示したが、各組織内での情報創造プロセスについては検討されなかった。その後も同様な研究が幾つか報告されている。Rothwell ら（1974）が報告している Project SAPPHO（Scientific Activity Predictor from Patterns of Heuristic Origins）では、化学産業や科学機器産業における 86 のイノベーションに関して調査したもので、Myers & Marquis（1969）の研究と異なり、成功プロジェクトと失敗プロジェクトのペアについての調査であることによって、成功事例群 vs. 失敗事例群の比較が可能となっている点に特徴がある。最近の Denrell（2005）の論文でも指摘されているが、成功事例から導かれる結論には選択バイアスが含まれる可能性を否定できないことから、妥当性を主張するには失敗例を含めて検討することが望ましい。Project SAPPHO より更に多くのイノベーション事例を対象にして、成功プロジェクトと失敗プロジェクトのペアについての調査を行ったのが、Project NewProd である（Cooper, 1979a, 1979b, 1983）。この調査プロジェクトでは、成功事例として 102 例、失敗事例として 93 の計 195 例のプロジェクトが分析され、成功と関連した要因として、ユニークな製品、マーケティング知識、シナジーの存在が示された。また、Project SAPPHO と Project NewProd の研究成果からは共通点も認められるが、前者では組織的要因、後者では加えて製品自体の特性が強調されている点で大きく異なっていた。研究手法の違いが結果に影響を与えた可能性が考えられるために、Stanford Innovation Project（Maidique & Zirger, 1984, 1985; Zirger & Maidique, 1990）では、エレクトロニクス産業の 158 の製品開発プロジェクトを対象として、財務的な基準によって判断された成功・失敗のペアに関して、方法論が分析結果に与える影響を避けることを企図し、周到な分析を行った。

成功プロジェクト（あるいは比較対照としての失敗プロジェクト）を包括的に分析し、一般化可能な普遍的要因を明らかにするアプローチ以外に、特定の仮説に関する検証を目的とした実証研究も報告されてきた。このアプローチの典型的な研究であり、以降に多くの関連研究が行われたのが、研究開発を担う組織内外のコミュニケーションに焦点をあてた Allen（1977）の研究である。情報入力やコミュニケーション・ネットワークのパターンがイノベーションに与える影響を研究しており、研究組織内ではコミュニケーション・ネットワークの結節点としての役割を担う「テクニカル・ゲートキーパー」の存在が重要であることが見いだされた。同様に検証すべき仮説に焦点を絞った研究のもう一つの代表例としては、科学機器産業という特定の製品開発におけるユーザーと企業のつながりを調査、イノベーションの源泉（source of innovation）を分析した von Hippel（1976）の研究がある。この研究では 111 のイノベーションに関するデータを使用して、ユーザー自身が製品に関する高度な知識を有し、

明確なニーズを提示している科学機器産業という領域では、ユーザー主導によるイノベーションが 77% もあったことが見いだされ、「イノベーションはメーカーが行うもの」、という従来の認識を覆すことになった。von Hippel 自身がその後の研究結果から言及しているように (von Hippel, 1988)、ユーザー主導のイノベーションが全ての産業にあてはまるわけではないが、ソフトウェア (Voss, 1985) あるいはコンビニエンスストア (Ogawa, 1998) といった他の産業でも認められることが他の研究者によっても明らかにされている。

イノベーション・マネジメントに関する過去の研究論文を概念的に整理・再解釈する文献研究で代表的なものは、Utterback (1974) によるもので、成功したイノベーションに共通する要因を明らかにした。指摘の幾つかを挙げると、イノベーションの多くはディマンド・プル (マーケット・プル) 型であること、インクリメンタル・イノベーションが重要であること、基礎研究はイノベーションに大きな貢献をしないこと、組織として専門化と統合化のバランスが重要であること、などが示された。

上述した研究において、研究開発 (イノベーション) は情報資産 (あるいは知識資産) が累積的に創造される一連の段階的プロセスとして既に把握されていたが、その情報がいかに創造されるか、創造される情報の質と量を拡大あるいは効率向上させるには、如何なるマネジメントが必要であるのかといった事項を解明するアプローチはほとんど見られなかった。つまり、具体的な研究開発の内容は議論せず、ブラックボックスとして扱い、その内外とのインタラクションを中心に検討してきていた。1980 年代に入ると製品開発のプロセスに焦点をあてて、開発プロセスのマネジメント、組織と開発効率との関係等を検討する研究が発表されるようになった。開発プロセスに焦点をあてた研究の端緒としては、日本企業による製品開発プロジェクトの分析が挙げられる (Imai ら, 1985; Takeuchi & Nonaka, 1986)。この研究では 7 つの新製品開発プロジェクトを対象として、開発プロセスの詳細な調査によって、スピードとプロジェクトの柔軟さを同時に達成させるには、逐次段階的「リレー型」ではなく、開発段階をオーバーラップさせた「ラグビー型」が有効であると結論している。また、同様に製品開発プロセスに焦点をあてながらも、研究対象を世界的な規模で行ったのが Clark & Fujimoto (1991) であり、日本 8、米国 5、欧州 9 の企業で行われた 29 の新製品開発プロジェクトを調査していた。この研究では、製品が有する多様な属性の全体的調和・一貫性が要求される自動車の製品開発で必要なものとして、関与する機能部門を調整する内部統合 (internal integration) と顧客ニーズに合った製品コンセプトを創出・製品に反映させる外部統合 (external integration) を同時に実現する Heavy weight Product Manager 制度が提示された。製品の開発プロセスに焦点をあてた研究は、Clark & Fujimoto (1991) の研究が基本となってその後発展し、産業分野あるいは製品が有する特性への依存性に配慮しながら、他の研究対象へと広がる結果となった。メイン



フレーム・コンピュータ産業を対象とした Iansiti (1995a, 1995b)、ビジネス・ソフトウェアを対象とした Cusumano & Selby (1995) のような個別産業分野を対象とした研究から、産業横断的な比較を行う藤本&安本 (2000) の研究まで、様々な報告が既に行われている。これらの研究によって、効果的な研究開発マネジメント及び組織を見いだしたとしても、普遍的な唯一の最適解が存在するのではなく、産業分野・製品などの特性によって異なる戦略が取り得ることが明らかとなった。

一方、イノベーションにつながる知識の創造プロセスに焦点をあてた研究の代表例として、その後の研究に対して大きな影響を与えたのが Nonaka & Takeuchi (1995) で、松下、キヤノン、ホンダ、日産などにおけるイノベーションの事例研究を通して、形式知と暗黙知の相互変換を繰り返すことによって創造的な知識を作り出すことができることを示した研究である。知識は暗黙知と形式知の間の絶え間ない変換によって創造され、この変換プロセスを Nonaka & Takeuchi (1995) では SECI モデルとして表現した。SECI モデルは共同化 (Socialization: 共同体験などによって、暗黙知を獲得・伝達するプロセス)、表出化 (Externalization: 得られた暗黙知を共有できるよう形式知に変換するプロセス)、連結化 (Combination: 形式知同士を組み合わせる新たな形式知を創造するプロセス)、内面化 (Internalization: 利用可能となった形式知を基に、個人が実践を行い、その知識を体得するプロセス) の4つの変換プロセスから構成される。個人が有していた暗黙知はこれらの変換プロセスを経て、組織で共有・正当化され、そのプロセスが継続的な循環となってスパイラルを描きながら知識が創造され、製品やサービス、業務プロセスのイノベーションとして具現化される。この研究は、企業組織にとって知識の処理ではなく、創造の重要性を指摘しており、今日的なナレッジマネジメントはここを出発点にしている。

## 2.3 製薬企業の研究開発マネジメントに関する研究

製薬企業における研究開発プロセスのマネジメントあるいは組織能力に関する研究は、他の産業分野と比較して少なく、研究開発効率に影響を与える要因や企業間格差の源泉 (コンピタンス) については、必ずしも十分に解明されていないのが現状である。企業レベルでのマネジメントや戦略についての研究については、Cockburn & Henderson (1994)、Omta ら (1994) そして Bierly & Chakrabarti (1996) から報告されている。Cockburn & Henderson (1994) は、欧米の主要製薬企業 10 社での 4930 の研究プロジェクトを対象に、取得されたパテントを成果指標とした分析を行った。説

明変数として、①問題解決における基本能力 (component competence)、②基本能力を効率的に統合した新規基本能力を構築する能力 (architectural competence) の2つを設定すると、「企業の境界を越えて情報収集する」、「資源配分を合議によって決定する」などの architectural competence と成果指標との間に有意な相関が認められた。Omta ら (1994) の研究では、欧米の 14 の製薬企業を比較、コングロマリット下の製薬企業と医薬専門企業では専門の方が成功していること、①画期的新薬の上市を目指すラディカルな戦略と、②既存薬の改良と開発期間の短縮を図るインクリメンタル戦略では、後者の方が効率的であることを示している。Bierly & Chakrabarti (1996) は、米国製薬企業 21 社を対象に、企業の学習戦略を分析して類型化した。その結果、R&D 投資及び外部からの学習を積極的に行う「革新型 (innovators)」、R&D 投資する領域を絞る「特化型 (loners)」、R&D 投資は少ないが外部からの学習を積極的に行う「開拓型 (exploiters)」、R&D 投資を革新的な製品開発に集中する「探索型 (explores)」に類型化され、「革新型 (innovators)」と「探索型 (explores)」の2つの戦略がより好業績に結びつくことが示された。最近の研究としては、Danzon ら (2005) により、米国において 1988 年～2000 年に取組まれた 1910 化合物の開発成功率に関する検討が報告されている。この研究では、臨床開発において、薬効群を絞って経験を重ねる戦略が後期段階の開発効率を上昇させる一方、企業提携も効率化の要因の1つであることが明らかとなっている。

これらの研究は、企業レベルでの研究開発戦略策定に示唆を与えるものであったが、研究開発プロセスにまでは踏み込んではいないため、実際の研究開発プロセスはブラックボックスのままであるとともに、戦略レベルが高次のものに限られるために研究成果を活用できる場面は非常に限られるものであった。Pisano (1994) による研究は、上述の研究とは異なる例外的なもので、研究開発プロセスを調査対象としていた。この研究は医薬品の生産に伴う工程開発に焦点を当てた研究であり、従来の低分子医薬とバイオテクノロジー医薬とを比較、前者では知識の蓄積が工程開発期間の短縮に貢献するが、後者ではパイロット生産を通じた試行錯誤に依存することを示し、効果的学習パターンが製品関連の知見の蓄積レベルによって異なることを示した。しかしながら、Pisano (1994) の研究は、生産に伴う工程開発という非常に限られた開発プロセスのみが分析対象であることと、得られた結果が一般的な研究開発における常識と一致するものであったことから、大きなインパクトを与えるものではなかった。

日本の製薬企業を対象とした製薬企業の研究開発効率に関する研究が、菅原 (1999) 及び本庄&羽田 (1998) によって報告されている。菅原 (1999) は、医薬品関連特許を、①物質特許、②製法特許、③製剤特許、④用途特許に分類した上で被説明変数である成果指標とし、影響を与える要因候補として R&D 投資、企業規模そして特許制度改変について検討した。用途特許を除いた特許については企業規模が有意に正の影

響を与えていたこと、総特許数及び製剤特許件数については他の要因調整後の経年的 R&D 投資の効率性低下がみられていたこと等の興味深い知見が得られていたが、用いていた説明変数が各製薬企業により公表されている財務指標であったので、マクロの観点での解析という明らかな限界があった。また、医薬品の研究開発過程において最も時間及び費用がかかる臨床開発からの成果が特許に結びつくことは例外的なものであるため、菅原（1999）による研究では医薬品の研究開発プロセスの一部のみが対象となっていたという本質的な問題を含んでいた。一方、本庄&羽田（1999）は、被説明変数として公告特許数及び上市された新薬数を用い、各製薬企業の研究開発費より求めた研究開発ストックを説明変数として DEA（Data Envelopment Analysis）により研究開発効率性を論じている。成果指標として新薬数が含まれていることから、研究開発プロセスの後期段階をも検討する点においてはより良いとも考えられるが、用いている説明変数が限られることから研究開発効率を向上させるための戦略につながる結論は得られていない。この点において、菅原（1999）及び本庄&羽田（1998）による研究は、Cockburn & Henderson（1994）、Omta ら（1994）及び Bierly & Chakrabarti（1996）と同様な課題を残していたと言える。

近年、製薬企業における研究開発プロセスの比較的に広い段階におけるマネジメントあるいは組織能力に関する研究が報告された（桑嶋,1998,1999,2001）。1998 年の報告では、探索段階の研究開発の事例分析として三共株式会社のメバロチンを取り上げ、不確実性が高くその成功確率が低い多産多死型の研究開発においては、研究開発の過程における「go or no-go の意思決定の能力」が、重要な組織能力であることを指摘している。一方、1999 年の報告では、臨床試験段階の体系的実証研究を行っており、日本の大手製薬企業 10 社を対象として、New Current 誌の 1991 年号から 1997 年号に掲載されている臨床開発情報をもとに、各企業の臨床開発テーマが第 I 相から第 III 相へと進む（生き残る）割合の比較を、生存時間解析の手法を用いて検討した（臨床試験の相については、第 3 章 2 節を参照）。その結果、各企業の生存関数パターンに有意な差が認められた。また、日本の大手製薬企業 10 社中 5 社と大手 20 社に含まれる 1 社の合計 6 社の 20 人を対象としたインタビュー調査を併せて実施し、生存関数パターンに影響を与える可能性のある要因として、探索段階での報告と同様に「go or no-go の意思決定の能力」を挙げ、加えて臨床試験を実行する際に必要となる詳細な計画書を作成するための「プロトコール・デザイン能力」を示した。ただし、桑嶋自身が報告書中（1999）で言及しているように研究開発効率に影響を与える可能性があるとした 2 つの組織能力については、体系的実証研究アプローチによって見いだされたのではなく、多分に主観的・定性的な評価に基づいたものであり、「go or no-go の意思決定の能力」あるいは「プロトコール・デザイン能力」が、どのようなマネジメントによって構築され改善され得るのか、研究開発効率（桑嶋（1999）の論文では臨床開発

テーマの生存率)にどの程度寄与しているのかについても不明なまま課題として残されている。

## 2.4 本研究の位置付け

新製品開発研究のマネジメントに関する研究領域の過去の発展を体系的な研究の系譜を中心に述べたが、製薬企業における研究開発プロセスのマネジメントあるいは組織能力に関する研究は限られたものであることが明らかとなった。また、研究開発効率に影響を与える可能性がある幾つかの要因が示されているが、医薬品の研究開発プロセス全体に対する体系的実証研究によって見いだされた要因ではないこともあって、研究開発効率に与えた影響に関する具体的な記載は示されていないことから、研究結果の妥当性を判断できない。よって、製薬企業における研究開発プロセスのマネジメントあるいは組織能力に関して責任を有する者が何らかの改善を意図したとしても、既存の研究のみから十分な示唆を得ることは困難と考えられる。

本研究では、医薬品の研究開発による成果としての学術論文を抽出することによる科学技術トレンド指標の探索方法を提案し、明らかとなった科学技術トレンド指標が医薬品の研究開発に与えた影響を具体的に示すことで、本手法の有用性を検証することを目的としている。つまり、体系的実証研究で明らかにした事項に関して、事例研究及び文献研究によって妥当性を検証するという、製薬企業における研究開発プロセスのマネジメントあるいは組織能力に関する先行研究ではあまりみられないユニークな体裁をとっている。多面的なアプローチを組み合わせることで客観性と具体性を両立させ、医薬品の研究開発効率向上への過去の取り組みとその成果の関連性を明らかにし、今後の製薬企業における研究開発戦略策定への示唆を得ることとした。

## 第3章 学術論文数を指標とした研究開発活動の評価

第3章で、医薬品の研究開発による成果としての学術論文を抽出することによる科学技術トレンドの探索を行う。第1節では研究方法について述べ、第2節で研究調査した結果を示し、第3節では医薬品の研究開発プロセスとの関連性を基にして調査結果をまとめ、第4節で考察と課題を述べる。

### 3.1 研究方法

今回の学術論文検索に際して使用するデータベースとしては、医学関連論文データベースの中で最も権威あるものとして周知されている PubMed を利用した。PubMed の歴史は、1993 年 3 月にノーベル賞受賞者であり、米国国立衛生研究所 (NIH: National Institutes of Health) の所長でもあった Harold Varmus が生物医学分野で発表された研究成果に無料でアクセスできるオンラインサービスの提案書を配布することに始まった。より詳細な提案書が 4 月に公表され、5 月 5 日に NIH の Web サイトに掲載された。さらに 6 月 20 日には補遺が追加され、“PubMed Central”と呼ばれるサービスが 8 月 30 日に発表された。最初の学術雑誌 (Journal des savans と王立科学院の Philosophical Transaction) は 1665 年に刊行開始され、当時の研究者が相互に意見のやりとりをするための手段を提供し、19 世紀末までには投稿論文のピアレビューといった特徴が多く分野において標準となり始めた。ピアレビュー誌に掲載された学術論文は、記録と配信のための確立された媒体としての地位を今日まで保ち続けている。一方、NIH の最初の草案は、「E-biomed: 生物医学分野における電子出版の提案」と名付けられ、これは NIH が米国国立医学図書館 (NLM: National Library of Medicine) の米国生物工学情報センター (NCBI: National Center of Biotechnology Information) の活動を通じて、電子出版サイトの確立を目指した、コミュニティに基づく試みを促進すべきであるという意味を表したものであり、PubMed はこの意思に基づく実験的サービスと位置づけられる。また、最近ヒトゲノム計画の急速な進展に伴い、医学文献以外のデータベース (塩基配列、アミノ酸配列、高分子構造及び全ゲノム) と統合化が図られつつある。

PubMed は上述のように生物学及び医学文献出版社の協力により、文献データベースへのアクセスと出版社の Web サイトにある全文へのリンクを可能にする検索ツ

ルである。PubMed は MEDLINE\*の 900 万件を超える文献に加えて MEDLINE に収録される前の未だ MeSH インデックスを持っていない文献及び出版社より電子的に供給される文献情報を検索し、現時点で公表されているデータでは 4804 の学術誌が検索可能となっている（2004 年 4 月のデータ）。

PubMed の基本的な検索では、Web サイト（<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>）にアクセスすると現れる画面（図 3.1）中に矢印で示した入力ボックスにキーワードを入力、Go ボタンをクリックすることで検索が実行される。検索に際しては、基本的な集合演算子“AND”、“OR”等の利用が可能であるが、掛け合わせて絞り込みたいときは、スペースで区切りながら入力するのみでの検索も可能となっている。

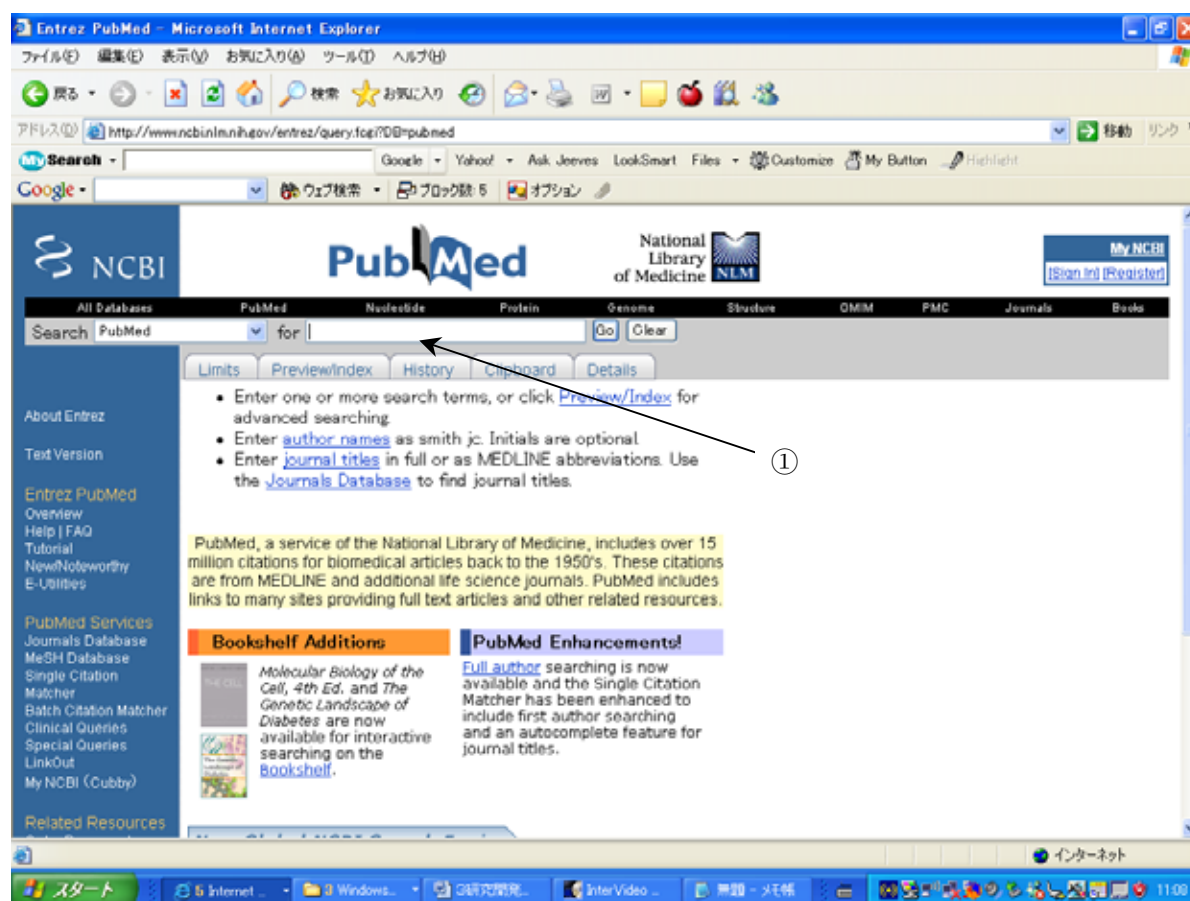


図 3.1 PubMed Web サイトの入力画面

また、検索結果の絞り込みに際しては、入力ボックスの下の Limits という便利な機能もある。キーワードを入力する前後どちらでも、Limits ボタンをクリックすると、図 3.2 の画面が表示され、出版年、その他、よく使う以下に示す「限定条件」が、ダイアログボックスに用意されている。今回の論文検索に際しては、医薬品の研究開発関連キーワードを用い、“⑤Publication Date”を経年的推移を把握するために利用した。

#### ①Search Fields（検索項目）

初期設定は All Fields になっている。入力しようとしているキーワードが、著者名、雑誌名あるいは論文のタイトル中のキーワードということが明らかである場合は、このダイアログボックスのなかから適切な項目を選択することで効率的な検索が可能となる。

#### ②Publication Type

普通の原著論文のほかに、レター欄の記事や、レビュー、臨床試験の報告やメタアナリシスといった論文の形式・種類での限定が可能となる。

#### ③Ages

論文で研究対象となっているヒトの年齢層を限定することができる。

#### ④Entrez Date

PubMed にその論文の情報が収録された日で限定することができる。⑤の、「論文が出版された日」とは異なる。同じテーマで新しい文献がでていないか定期的にチェックするときに便利な機能となっている。

#### ⑤Publication Date

論文が出版された日で限定する機能であり、今回の研究では年度毎の検索を行うことで経年的推移を把握するために利用した。年、月、日が指定できる。

#### ⑥Only items with abstracts

抄録のある文献だけに限定する機能で、ある程度まとまった原著論文や、レビュー論文だけが抽出されることになる。

#### ⑦Languages

主な言語で検索結果を限定する機能。

#### ⑧Human or Animal

研究の対象を、ヒトか動物かで限定する機能。

#### ⑨Subsets

雑誌のスコープによっておおざっぱにグループ分けしたサブセット機能。

#### ⑩Gender

検索目的が男性や女性に特有の問題に関する論文である場合、性別によって対象を限定する機能。

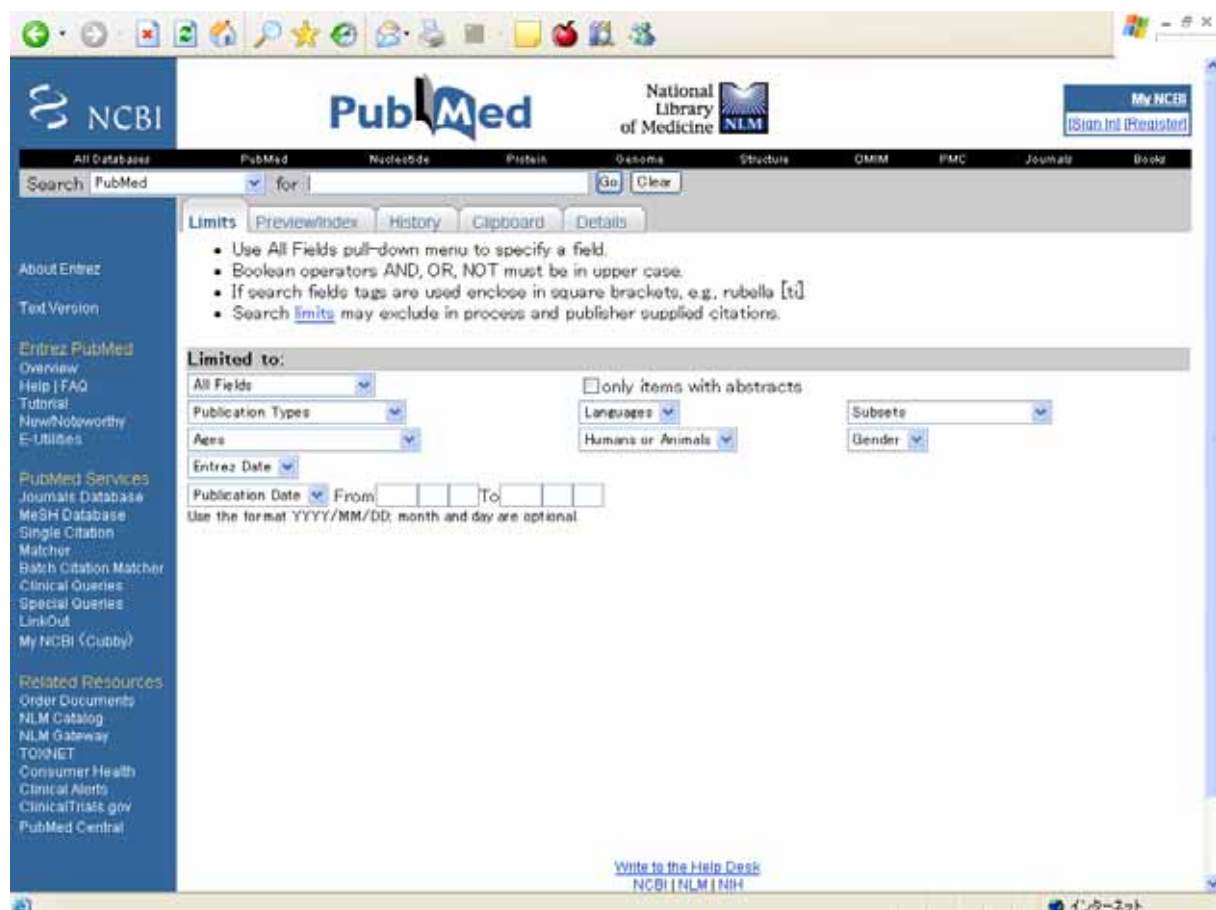


図 3.2 PubMed での Limits 画面



---

#### ※MEDLINE

医学分野で世界最大の文献データベースで、1966年からNLMでデータ収集が始まり、現在、毎月約3万件の文献が新たに追加されている。現在では、米国を中心に約70カ国から900万件を超える文献が収録されている。

## 3.2 調査研究結果

論文検索を実施するに際し、研究開発活動の指標と考えた総論文数での評価では経時的変動を比較・検討することが出来ないことから、任意の起点を設定することとした。起点としたのは1991年である。観察期間が長いとバイオテクノロジーをはじめとする科学技術の最近の爆発的進歩の反映が過小評価される危惧があり、また、幾つものトレンドが合成されたような複雑な推移となる可能性もあり、結果として評価・考察が困難となる可能性がある。一方、短いとトレンドの把握が困難となることから、妥当と考えられた10年～15年の期間が設定でき、1990年代からの検討という括りで表現できる1991年を起点にした。

医薬品関連の全論文数を示すと考えられるキーワードとしては、“medicine”、“drug”あるいは“pharmaceutical”)を設定し、個々の研究開発活動を示すと考えられるキーワードでの検索結果を比較・検討する際の対照とした。図3.3に、医薬品が有する基本的特性である有効性(“effect”あるいは“efficacy”がキーワード)と安全性(“toxic”、“toxicity”あるいは“safety”がキーワード)に関する内容が含まれる論文を、発表年別に検索した結果を示す。医薬品関連の全論文数を示すと考えられるキーワード(“medicine”、“drug”あるいは“pharmaceutical”)での検索結果は、緩やかではあるが1度も減少した年はなく、一貫して増加しており、有効性及び安全性に関する論文もほぼ同様であった。また、医薬品関連の全論文数と比較して、有効性に関連するものがどの年代においても約1/4、安全性に関するものが約1/10であった

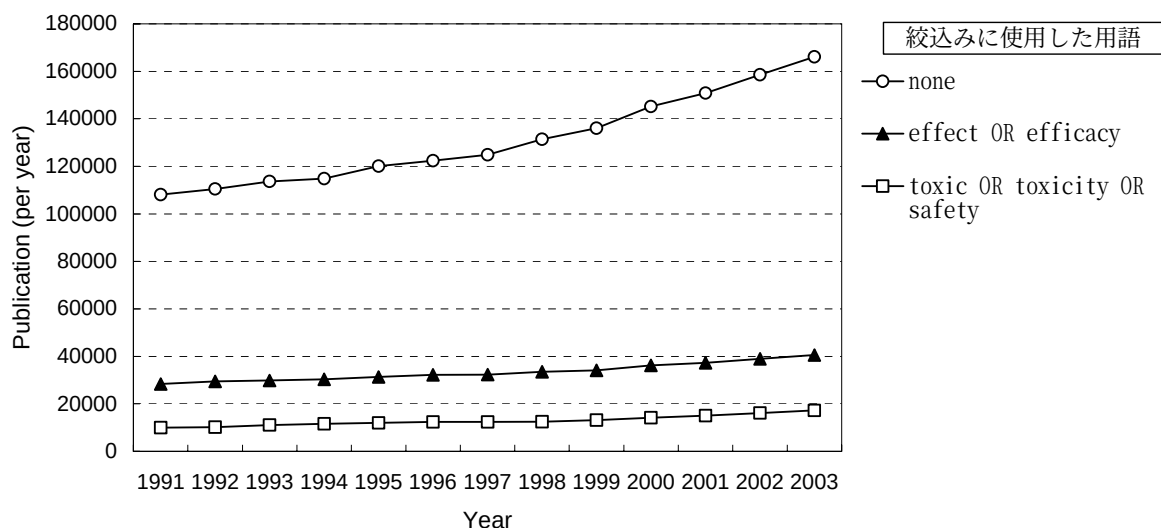


図 3.3 医薬品の研究開発における有効性（“effect”あるいは“efficacy”）及び安全性（“toxic”、“toxicity”あるいは“safety”）に関する論文数の経年推移

次に、各キーワードで見いだされる研究開発活動の経時的変動を異なる研究活動間で比較するために、各年次の論文数を 1991 年度の論文数で除して比を算出した結果を図 3.4 に示す。有効性及び安全性に関する論文の経年推移は、対照として設定している医薬品関連の全論文数と類似したパターンを示していたが、有効性に関する論文が若干下回っているのに対して、安全性に関する論文が僅かに上回っており、ここ数年は格差が拡大傾向にあるのは注目すべき点である。近年、医薬品の安全性に関しては医療関係者のみならず、一般の患者あるいは家族の関心も高まっている。例えば、誤処方や過剰投与、服用ミスなどによる被害を除く、適正な使用の結果起きた副作用による死者が米国全体で年間 106,000 人に上り、心臓病、がん、脳卒中に次ぐ死因第 4 位になるとの推計が報告され、多くの医療関係者にショックを与えたことは記憶に新しい（Lazarou ら, 1998）。よって、承認許可権限を有する規制当局が要求する研究データの質・量、あるいは医療現場で使用するに際して求められる安全性情報が増大するのは当然の帰結であり、図 3.3 に示すように絶対数としては相変わらず有効性に関する論文が多いが、増加率で評価すると安全性への関心が高まっていることを裏付けるデータと考えられる。

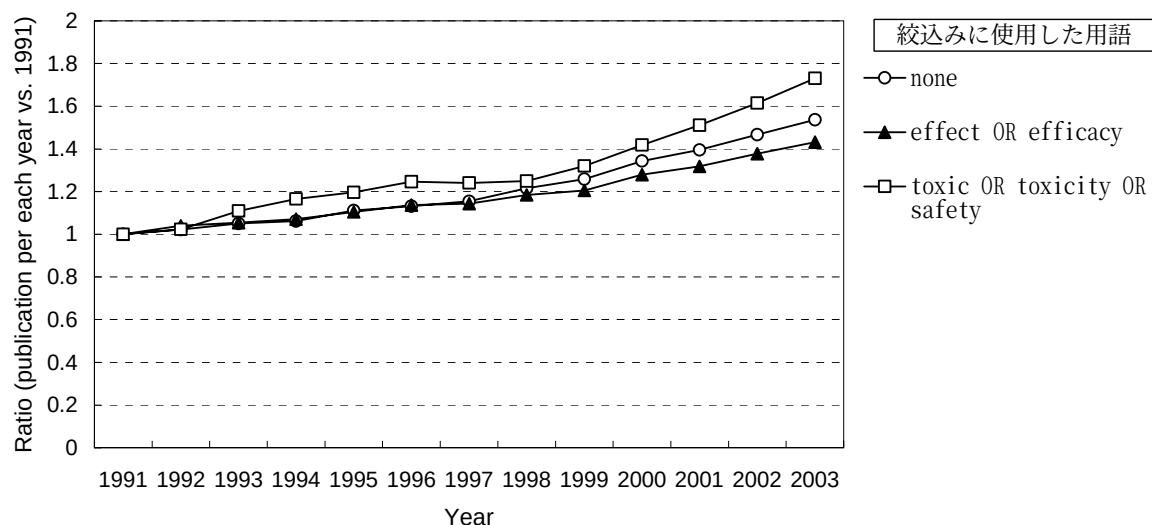
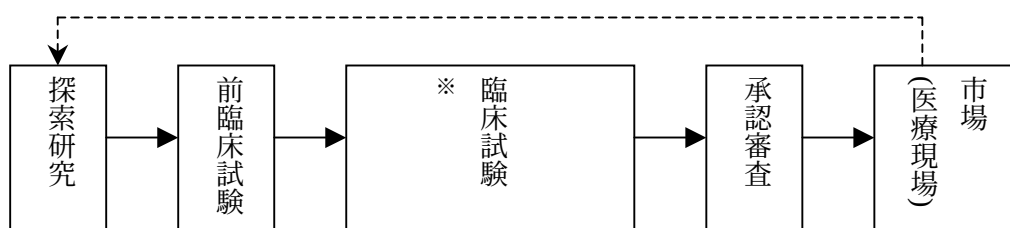


図 3.4 医薬品の研究開発における有効性（"effect"あるいは"efficacy"）及び安全性（"toxic"、"toxicity"あるいは"safety"）に関する各年の論文数の1991年を対照とした経年推移

医薬品の研究開発プロセスにおけるマネジメントや組織能力に関する従来の議論においては、医薬品の研究開発プロセスを新薬のもととなる化合物を創製・発見する「探索段階」と、その化合物の有用性を検証して上市出来る製品へと仕上げる「開発段階」の2つに大きく分けることが行われてきた（山崎, 1991; Henderson & Cockburn, 1994; 桑嶋, 1998）。しかしながら、開発段階にも性質の大きく異なる複数の段階が存在することから、医薬品の研究開発に従事する者が通常用いているレベルで細分化した研究開発プロセスのモデルを用いて検討を進めることにする。

医薬品の開発プロセスの説明に際して、多くの書籍、論文（山川ら, 1998; 山田, 2001）あるいは業界団体である日本製薬工業協会による公開ホームページ（[http://www.jpma.or.jp/med\\_qa/umareru/umareru-01.html](http://www.jpma.or.jp/med_qa/umareru/umareru-01.html)）において同様なモデルが使用されているものを、モデルⅠとして図3.5に示す。探索研究から見出された医薬候補品は、前臨床試験と称される動物実験によって有効性、安全性及び薬物動態（医薬品開発に従事する者以外には馴染みのない専門分野となるが、医薬品の体内における吸収、分布、代謝及び排泄に関する研究分野）が検討され、ヒトでの試験が可能かどうかを調べられる。前臨床試験の結果が良好であれば、ヒトにおける有効性、安全性及び薬物動態を検討する臨床試験に入ることになる。臨床試験には幾つかの分類方法があるが、典型的な区分としては、①主として健康人ボランティアの参画によって安全性及び薬物

動態（主に血液中薬物濃度の測定）を検討する第Ⅰ相試験、②有効性（用量反応性）及び安全性を検討する第Ⅱ相試験、③実際の治療に近い形、及び既存薬がある場合には対照薬として既存薬を用いて有効性及び安全性を検討・比較する第Ⅲ相試験がある。以上の試験を実施した結果、有用性を証明出来た場合には、規制当局に製造販売承認申請をし、審査を受け、当局からの承認取得後に製品を市場に出すことになる。



※上市までの期間における臨床試験は更に以下に示す3つの相に分離され、上市後の臨床試験として第Ⅳ相試験があるが、モデルが煩雑になるので上図においては省略した。

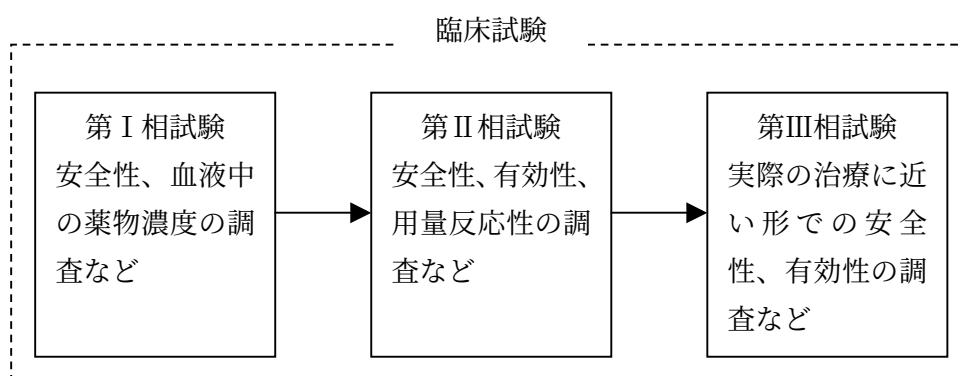


図 3.5 医薬品開発プロセスのモデル化（モデルⅠ、一般的な説明に使用される医薬品の研究開発モデル）

図において➡ は開発プロセスの時間的フローを、----➡ は情報フローを示す。

上記のモデルⅠに示した各研究開発段階、①探索研究及び前臨床試験、②第Ⅰ相試験、③第Ⅱ相試験、④第Ⅲ相試験とそれを表現するキーワードを図 3.6 に示す。①探索研究及び前臨床試験は、医薬候補品を見いだす段階であり、探索研究を代表する用語と考えられる“screening”で代表させることとした。②第Ⅰ相試験では、患者での検討となる以降の臨床試験と異なり、通常、健康人ボランティアで行われることか

ら、“healthy volunteer”をキーワードと設定した。③第Ⅱ相試験では、有効性と安全性を比較検討して適切な用量を設定することが主要な試験目的となることから、“dose-response”をキーワードとした。④第Ⅲ相試験では、対照となる既存薬との比較試験の際に、投与されている薬剤が既存薬なのか試験薬なのかを医師も患者もわからないようにする二重盲検試験がしばしば実施されることから、“double blind”をキーワードに設定した。⑤第Ⅲ相及び第Ⅳ相試験では、薬剤の有用性を判断する科学的根拠となるデータ（＝エビデンス）あるいは患者自身が認識できる症状の重症度、生活の質（QOL）、生存率、障害の改善など薬剤の真の投与意義（アウトカム）を示すことが目的となることから、“evidence”あるいは“outcome”をキーワードに設定した。ちなみに、有効性及び安全性は全プロセスで検討していることも図に示している。

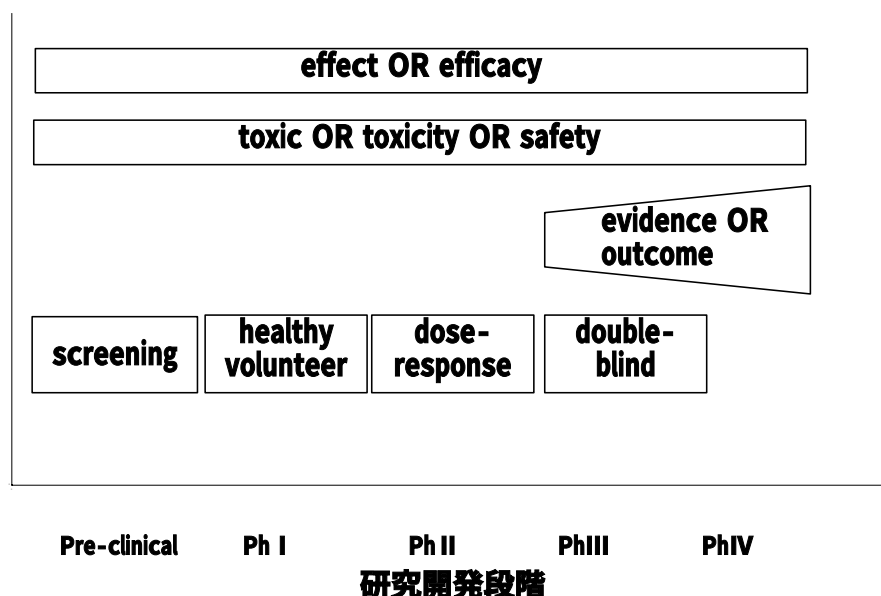


図 3.6 医薬品の各研究開発段階を表現するキーワード

医薬品に関する各段階の研究開発活動を表現するキーワードを検索した結果を図 3.7 に示す。2003 年時点に最も多くの論文が作成されたのは、探索研究及び前臨床試験（“screening”）という初期の研究開発段階に関するものであり、次に多かったのは最終段階である第Ⅳ相試験（“evidence” あるいは“outcome”）に関するものであり、共に増加する傾向も顕著であった。一方、第Ⅰ相試験（“healthy volunteer”）、第Ⅱ相試験（“dose-response”）、第Ⅲ相試験（“double blind”）に関する論文数及びその増加は大きなものではなかった。また、図 3.8 に示す 1991 年の各論文数を対照にした論文の経年推移においても、第Ⅰ相試験（“healthy volunteer”）、第Ⅱ相試験（“dose-response”）、

第Ⅲ相試験（“double blind”）に関する論文は、対照として設定している医薬品関連の全論文数と類似したパターンを示していた。1991 年を比較対照として検討して、顕著な増加率が認められたのは第Ⅳ相試験（“evidence”あるいは“outcome”）であり、2003 年には 1991 年の 4.2 倍に達していた。探索研究及び前臨床試験（“screening”）は、対照として設定している医薬品関連の全論文数と比較すると比較的に高い増加率を示していたが、2003 年度時点の増加率は 2.3 倍と第Ⅳ相試験（“evidence”あるいは“outcome”）比較して、約 1/2 に過ぎなかった。

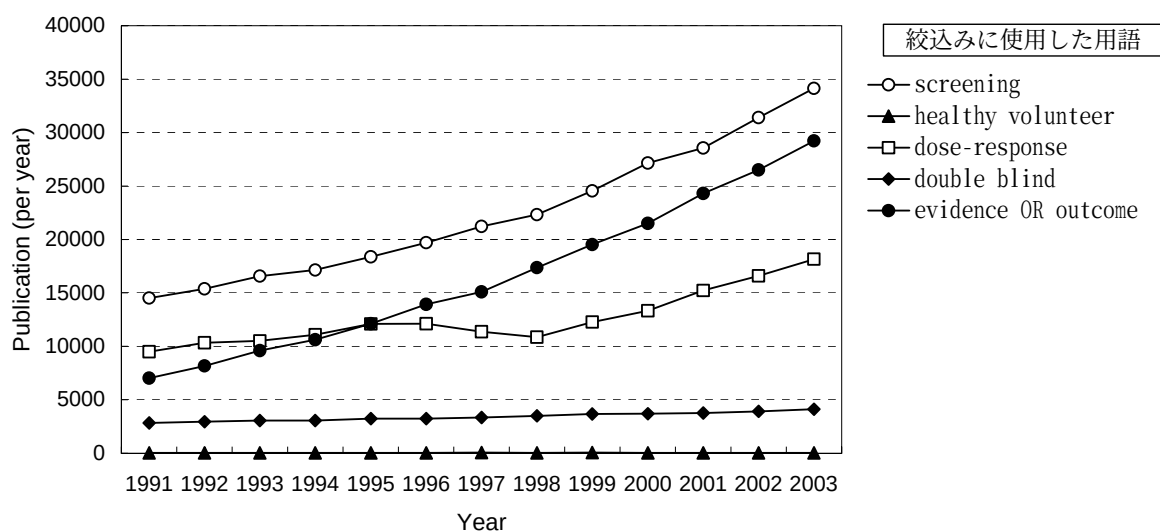


図 3.7 医薬品の①探索研究及び前臨床試験（“screening”）、②第Ⅰ相試験（“healthy volunteer”）、③第Ⅱ相試験（“dose-response”）、④第Ⅲ相試験（“double blind”）、及び⑤第Ⅳ相試験（“evidence”あるいは“outcome”）に関する論文数の経年推移

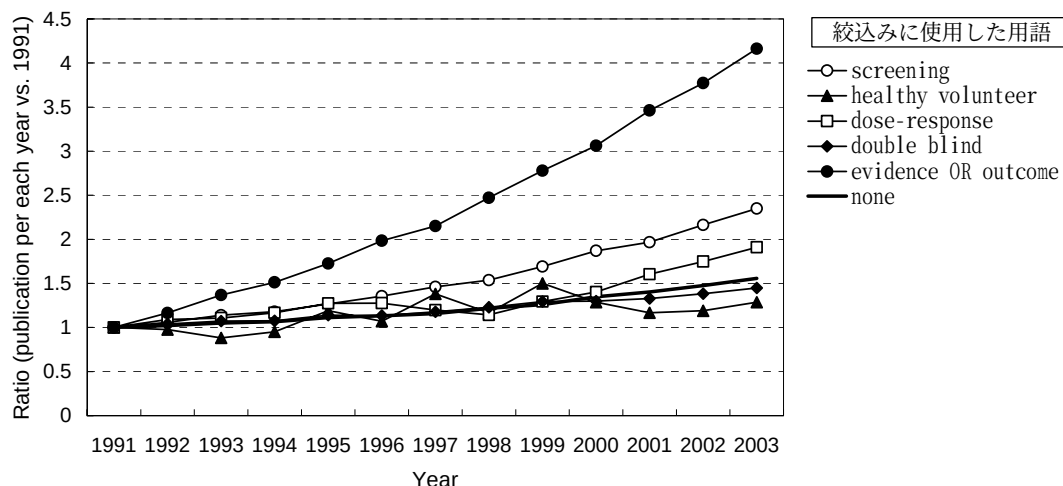


図 3.8 医薬品の①探索研究及び前臨床試験(“screening”)、②第 I 相試験(“healthy volunteer”)、③第 II 相試験 (“dose-response”)、④第 III 相試験 (“double blind”)、及び⑤第 IV 相試験 (“evidence” あるいは “outcome”) に関する各年の論文数の 1991 年を対照とした経年推移

今までの検討に加えて、医薬品の研究開発に関わるその他の重要なキーワードを、各研究開発段階とともに図 3.9 に示した。①遺伝子組換え医薬品の基盤となる技術で、初期のバイオテクノロジーを代表するキーワードであるが現在はルーチン技術である “cloning”、②既存の理論及びデータを活用して、より早期の段階に開発可能性を見極めるための技術を示す “simulation”、③化合物の特性に応じて、更に適切な有効性及び安全性を発揮できるような製剤特性を研究、開発する “drug delivery system (DDS)”、そして④遺伝子情報を活用してのゲノム創薬、テーラーメイド医療への応用に用いられるキーワードである “genome” あるいは “genomic” について検討した。

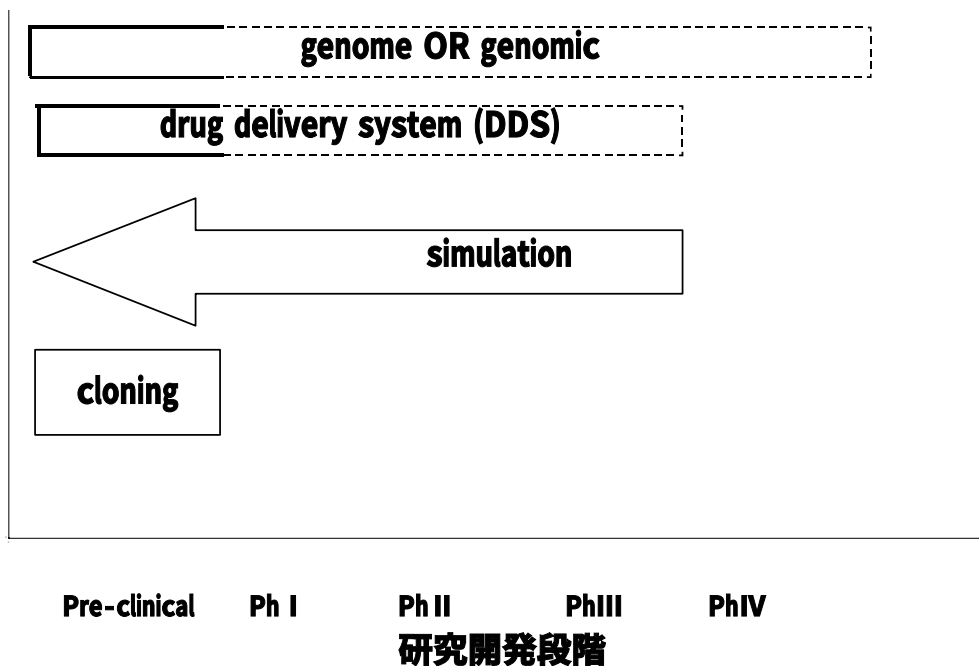


図 3.9 医薬品の研究開発に関するキーワード

検索した結果を図 3.10 に示す。2003 年時点の論文数は多い順に、“drug delivery system”、“genome”あるいは“genomic”、“cloning”、“simulation”であった。推移のパターンはキーワードによって大きく異なり、最近の増加が顕著である“simulation”は 2003 年時点では“cloning”に近接した論文数に達していた。また、“genome”あるいは“genomic”については、ヒトゲノムの解読が報告された 2000 年前後には顕著な論文数増加が認められたが、2002 年、2003 年には増加程度が小さくなっていた。図 3.11 に示す 1991 年の各論文数を対照にした経年推移において、“cloning”は医薬品関連の全論文数の増加率と同程度であり、医薬品の研究開発を目的とする場合には 1990 年代には既に注力して研究する技術分野ではなくなったことを示しているものと考えられた。増加が顕著であったのは、“genome”あるいは“genomic”と“simulation”であり、前述のようにヒトゲノムが解読された 2000 年前後に“genome”あるいは“genomic”に関する論文増加率の上昇が顕著であったが、それ以外の時点においては、同程度の傾きを示していた。



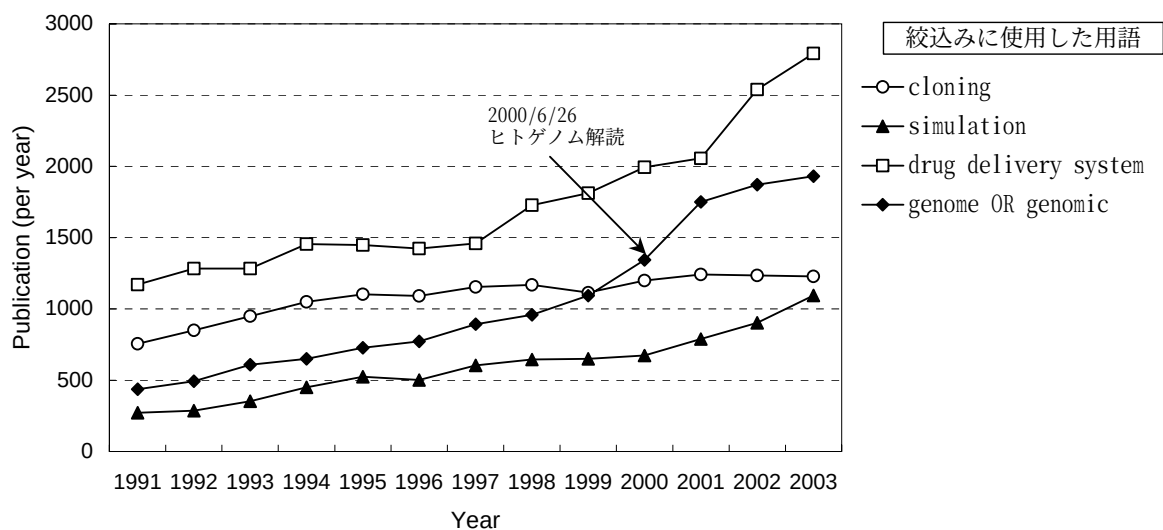


図 3.10 医薬品の研究開発に関連するキーワード、“cloning”、“simulation”、“drug delivery system”、“genome”あるいは“genomic”を含む論文数の経年推移

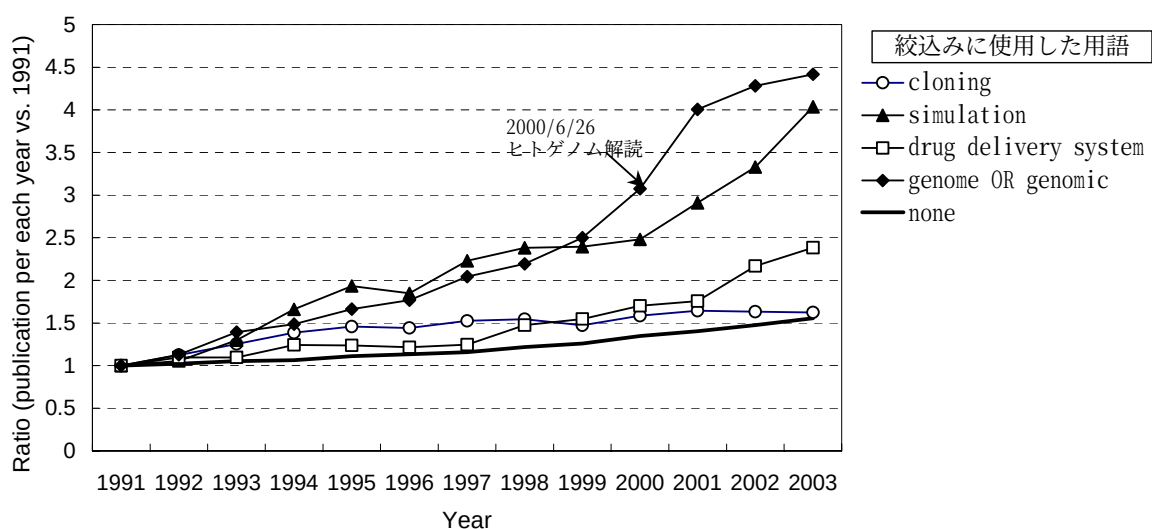


図 3.11 医薬品の研究開発に関連するキーワード、“cloning”、“simulation”、“drug delivery system”、“genome”あるいは“genomic”を含む各年の論文数の 1991 年を対照とした経年推移

### 3.3 製薬企業における業務プロセス及び研究開発プロセス

製薬業界では、間接部門あるいは製造関連業務のリストラ、分社化あるいは製造委託が進みつつある。この現象は日本の製薬企業に特有なものではなく、欧米製薬企業においても、工場の立地条件として税金及び良質な労働力が安く確保できる点が重要視され、アイルランドやプエルトリコが従来より選択されてきている。また、職種別賃金の導入を行う企業では、製造部門、一般事務職の賃下げと共に研究開発及び営業部門の賃上げを行うなど、競争力の源泉となる職能を担う従業員に経営リソースを傾斜配分することも試みられている。この変化は、ここ数年来のものであるが、製造業者（メーカー）の承認の形ではなく、製造販売業者が承認をとるようになっただけの平成17年4月施行の改正薬事法も製造のアウトソーシングを加速する要因となっている。

上述した製薬企業の戦略は、業務プロセスの付加価値に応じた対応と捉えることが出来る。製薬企業の業務プロセスと付加価値の関係を、図 3.12 に示す。上流プロセスと考えられている研究開発、ユーザーとの接点を担う営業（MR： Medical Representative）では高い付加価値を生み出せるが、医薬品の製造工程での付加価値は一般的に低く、競争優位性の源泉となり得ないことを示す。図 3.12 に示すようなパターンは「スマイルカーブ」として知られている。電子デバイスあるいはサービスについては差別化戦略によって高い付加価値を生むことが出来るが、組み立てプロセスで付加価値を生み出すことが多くの場合に困難であることから、パソコン産業で最初に提唱されたのが「産業構造のスマイルカーブ化」である。競争の激しい薄型 TV などのデジタル家電分野で当てはまらないなど例外が数多く見出されて、垂直統合モデルの優位性が認められる産業・製品分野も多いため、現在では「産業構造のスマイルカーブ化」が一般論として成立するとは考えられていないが、医薬品産業ではスマイルカーブ化が進行中である。新医薬品の開発を行っている製薬企業では、他社製品で代替可能なコモディティ化とは無縁であり、組み立て型産業と異なって製造過程における営業秘密・ノウハウは高度なものとは言えず、価格に占める製造原価・流通費用の比率も極めて低いのが一般的である。医薬品産業にはこのような特徴が存在するため、垂直統合モデルが有利となる場合が少ないものと考えられる。

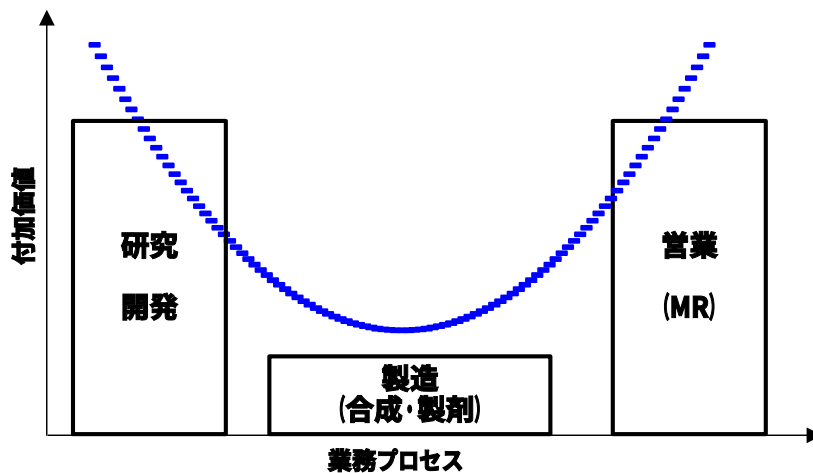


図 3.12 製薬企業における業務プロセスが生み出す付加価値（模式図）

製薬企業全体の業務プロセスについては前述した状況にあるが、研究開発プロセスについて同様の検討をした結果を図 3.13 に示す。縦軸の指標としては、前節で検討した学術論文数の増加率を半定量的に表現している。他のキーワードと比較した場合に顕著に高い数値を示したのは、①シミュレーション（"simulation"）：より早期の段階で開発可能性を見極める、②エビデンスあるいはアウトカム（"evidence" or "outcome"）：医療現場において真の有用性を評価する、③ゲノム（"genome" or "genomic"）：遺伝子情報に基づいた効率的な創薬であった。よって、早期の開発段階及び市場である医療現場での研究開発の重要性が高まっていることを示しており、スマイルカーブを示すことが分かる。

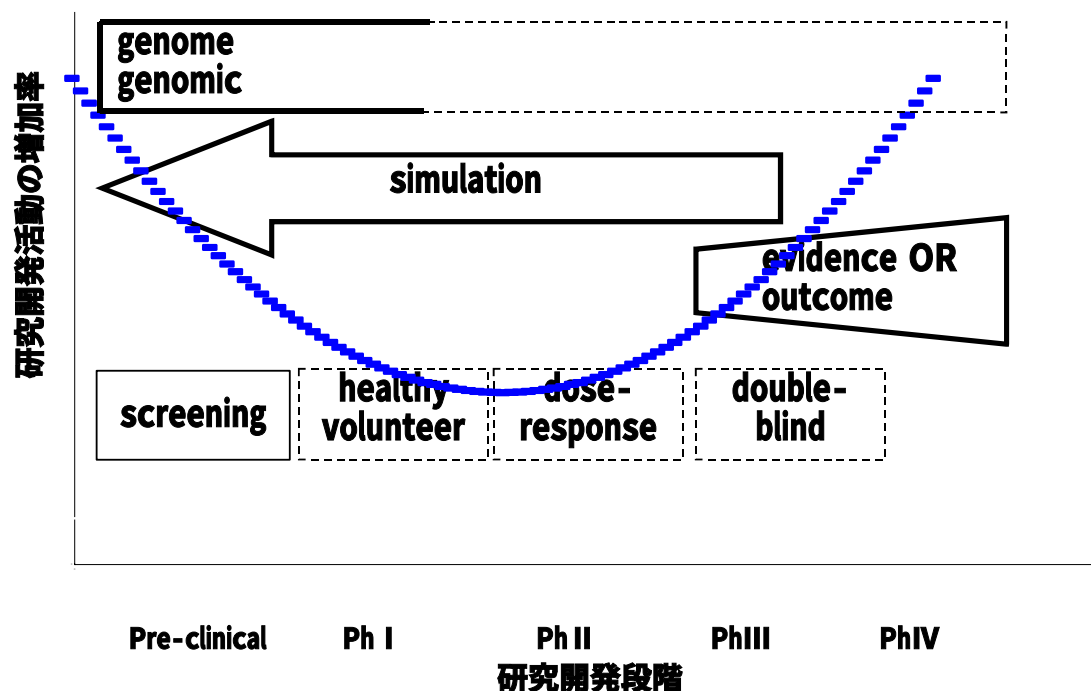


図 3.13 製薬企業における各研究開発プロセスの活動の増加率（模式図）

### 3.4 考察及び課題

前節までの検討により、医薬品の研究開発において学術論文を成果指標とした場合、①”evidence”あるいは”outcome”、②”simulation”そして③”genome”あるいは”genomic”に関する研究が特に注力されてきていることが明らかとなった。次の章において、これらの科学技術トレンド指標が医薬品の研究開発に与えた影響を具体的に検討することで、学術論文を抽出することによる科学技術トレンド探索方法の有用性を検証する。また、同様のアプローチによって、今回検討した以外のキーワードを指標としての検討も可能であるが、キーワードの設定で注意すべき事項としては、そのキーワードの普遍性、専門用語として研究者に使用されるようになった時期が挙げられる。例として、最近、医薬関連論文中でも散見されるようになったナノテクノロジーを取り上げる。米国では National Nanotechnology Initiative: The Initiative and Its Implementation Plan という戦略計画が 2000 年 7 月に発表され、2003 年 12 月 3 日にはブッシュ大統領の署名をもって「21st Century Nanotechnology Research and Development Act」が成立しており、国家技術戦略としてナノテクノロジーに取り組んでいる。日本でも、2000 年 5 月 16 日に経団連が「需要と供給の新しい好循環の実現に向けた提言-21 世紀型リ

ーディング産業・分野の創出」を発表し、その中で強化すべきニューフロンティア技術の1つとしてナノテクノロジーを掲げて以来、官民挙げて取組んできている重要な研究分野の1つである。

前述のキーワードと同様に PubMed を用いて、医薬品関連の全論文数を示すと考えられるキーワード（“medicine”、“drug”あるいは“pharmaceutical”）に“nanotechnology”を加えて検索した結果を図 3.14 に示す。1990 年代初頭には、年間数報のレベルであった“nanotechnology”関連論文が、21 世紀に入ると急激に増加しており、医薬品研究分野においてもナノテクノロジーは注目されている研究分野であることが分かる。この増加率は、前述したキーワードと比較して2オーダーも高いものとなっている。しかしながら、これをもってナノテクノロジーへの取り組みが、最近の医薬品の研究開発にとっての KFS（Key Factor for Success）と考えるのは早計である。実際の論文内容をレビューすると、例えばリポソームに関する研究（レシチンなどを用いた脂質二重膜の小胞に薬物を封入するのが代表的）など、従来からの研究の延長線であるのにも関わらず、「ナノテクノロジー」という流行語を用いている例が非常に多く、新規開発技術が示されている研究の方が少数である。また、ナノテクノロジーに関する新規理論、技術にしても、医薬品の研究開発に大きなインパクトを与えた例はほとんどないのが現状であり、将来像も不明確な段階にある。このような個々のエマージング・テクノロジーに関する評価は非常に困難であり、今回用いている学術論文による評価のみでその重要性が判断出来るわけではないことに留意する必要がある。

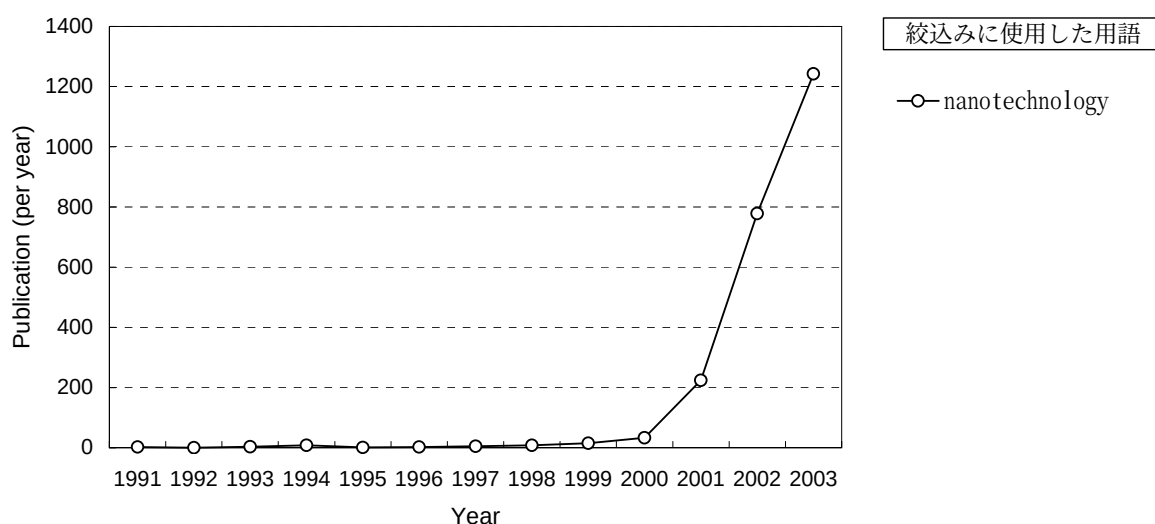


図 3.14 医薬品の研究開発に関連するキーワード“nanotechnology”を含む論文数の経年推移

## 第4章 科学技術トレンドが研究開発に与えた影響

本項においては、第3章で見出された製薬企業が注力している研究開発の特性を示すキーワード及びその内容、①シミュレーション：より早期の段階で開発可能性を見極める、②エビデンスあるいはアウトカム：医療現場において真の有用性を評価する、が実際の製薬企業の研究開発ひいては経営に与えている影響を検討する。「ゲノム」についても前章でキーワードとして抽出されたが、影響に関して一定の評価が可能な段階にないために、学術論文を抽出することによる科学技術トレンド指標の探索方法の有用性を検証することへの利用は現段階では難しいと判断し、検討しなかった。

第1節において「シミュレーション：より早期の段階で開発可能性を見極める」を、第2節において「エビデンスあるいはアウトカム：医療現場において真の有用性を評価する」に関して記述するが、各項目の現時点での活動を議論するだけでなく、先行研究との比較、経時的な変化・変遷についても検討した。

### 4.1 シミュレーション

医薬品の研究開発プロセスにおけるマネジメントや組織能力に関する研究の中で、シミュレーションをキーワードとして捉えて言及している例が過去に報告されている（桑嶋,1998,1999,2001）。桑嶋の論文中、製薬企業の研究開発プロセスにおいて重要な組織能力として「go or no-go の意思決定の能力」が挙げられ、2つの要因が影響していると記述されている。1つは、当該段階までに非臨床試験及び臨床試験によって得られた化合物の物性（有効性・安全性・代謝など）に関する情報を基礎にして、次の段階（最終的には実際の患者）での有用性をどれだけ予測（シミュレーション）できるか、もう1つの要因として挙げているのは、そのための意思決定システムである（桑嶋,1999）。前者において、シミュレーションという用語が直接的に用いられているだけでなく、後者を説明する際にも、予想販売額あるいは Net Present Value (NPV) といったシミュレーションを伴う評価項目が存在することが示されている。しかしながら、これらの先行研究において説明されているシミュレーションが示す内容は、「当該薬効領域での経験に基づく因果関係知識の蓄積が先段階での結果の予測に影響を与えていることがうかがわれる」（桑嶋,1999）といった程度のものであり、実際にどのような手法でシミュレーションが遂行されているのか、そのために必要な知識及び技術がどのように蓄積されてきたのかに関する記載が全くない。よって、定性的には

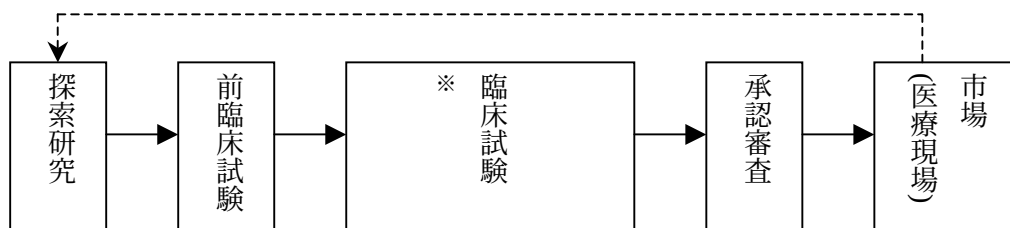
ある程度の納得感のある指摘ではあるが、医薬品の研究開発プロセスにおけるマネジメントや組織能力を定量的に把握するための指標は想定出来ず、向上させるためのプラクティカルな指針、具体的な戦略策定にも繋がらない。

そこで、以降の項において、近年の医薬品の研究開発プロセスにおいてシミュレーションがどのように遂行されてきたかをその成果とともに示すが、このシミュレーション研究の進展に伴って研究開発プロセス自体も変化していることから、第1項～第4項において研究開発プロセスをモデル化して経緯を示すこととする。更に第5項においては、定量的な指標を用いての有用性の評価は報告されていないが、新規なアプローチによる臨床試験のシミュレーション手法である Clinical Trial Simulation (Computer Assisted Trial Design とも呼称される) について議論し、今後の製薬企業における研究開発戦略策定への示唆を示す。

#### 4.1.1 一般的な説明に使用される医薬品の研究開発モデル

医薬品の研究開発プロセスにおけるマネジメントや組織能力に関する従来の議論においては、医薬品の研究開発プロセスを新薬のもととなる化合物を創製・発見する「探索段階」と、その化合物の有用性を検証して上市出来る製品へと仕上げる「開発段階」の2つに大きく分けることが行われてきたことは前章で述べた（山崎,1991; Henderson & Cockburn,1994; 桑嶋 1998）。しかしながら、後述するように開発段階にも幾つかの性質の異なる段階が存在し、各段階毎にシミュレートすべき内容も異なることから、医薬品の研究開発に従事する者が通常用いているレベルで細分化した研究開発プロセスのモデルを用いて議論を進めることにする。

医薬品の開発プロセスの説明に際して、多くの書籍、論文（山川,1998; 山田,2001）あるいは業界団体の日本製薬工業協会による公開ホームページ（[http://www.jpma.or.jp/med\\_qa/umareru/umareru-01.html](http://www.jpma.or.jp/med_qa/umareru/umareru-01.html)、2005年7月20日現在）において同様なモデルが使用されているものを、モデルⅠとして図4.1に示す。医薬品の場合、市場からのニーズを unmet medical needs と呼称する（MacDonald & Gowen, 2001; Drews, 2003; Koller & Tse, 2004）。例えば、風邪に罹った患者は毎年多数に上るが、一過性の疾患であるので QOL の低下の程度と期間が限定的であること、対症療法としての治療薬（解熱鎮痛剤、鎮咳薬等）は数多く上市されて患者の選択幅が十分に確保されていることから、新規な医薬品の開発を望む人々はほとんどいない。一方、がん患者には多くの治療法が開発され続けているが、既に転移しているような進行がん患者に対する治療手段は少なく、医薬品による治療で満足できる結果が得られるのは限られたがん腫のみである。よって、がん領域では、従来と変わらない高い unmet medical needs があり、製薬企業は積極的な研究開発を行っている。



※上市までの期間における臨床試験は更に以下に示す3つの相に分離され、上市後の臨床試験として第IV相試験があるが、モデルが煩雑になるので上図においては省略した。

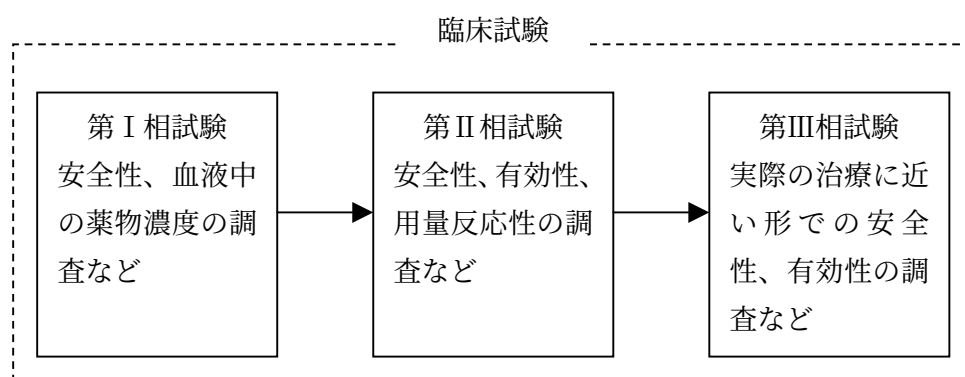


図 4.1 医薬品開発プロセスのモデル化（モデルⅠ、一般的な説明に使用される医薬品の研究開発モデル）

図において➡ は開発プロセスの時間的フローを、----➡ は情報フローを示す。

製薬企業の医薬品探索を担う研究者は、unmet medical needs を把握し、社内及び社外のリソースを用いて、医薬開発候補品を見出す探索研究に取り組むことになる。モデルⅠ中には明示していないが、探索研究に利用するリソースとしては社内外の医学、生理学あるいは分子生物学に関する基礎研究から導かれた知見がある。この探索研究から見出された医薬候補品は、前臨床試験と称される動物実験によって有効性、安全性及び薬物動態が検討され、ヒトでの試験が可能かどうかを調べられる。前臨床試験の結果が良好であれば、ヒトにおける有効性、安全性及び薬物動態を検討する臨床試験に入ることになる。臨床試験には幾つかの分類方法があるが、典型的な区分としては、①主として健康人ボランティアの参画によって安全性及び薬物動態（血液中薬物濃度の測定）を検討する第Ⅰ相試験、②有効性（用量反応性）及び安全性を検討する第Ⅱ相試験、③実際の治療に近い形での有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相試験がある。以上の試験を実施した結果、既存薬との比較試験等で有用性を証明出来た場合に



は、規制当局に製造販売承認申請をし、審査を受け、当局からの承認取得後に製品を市場に出す。

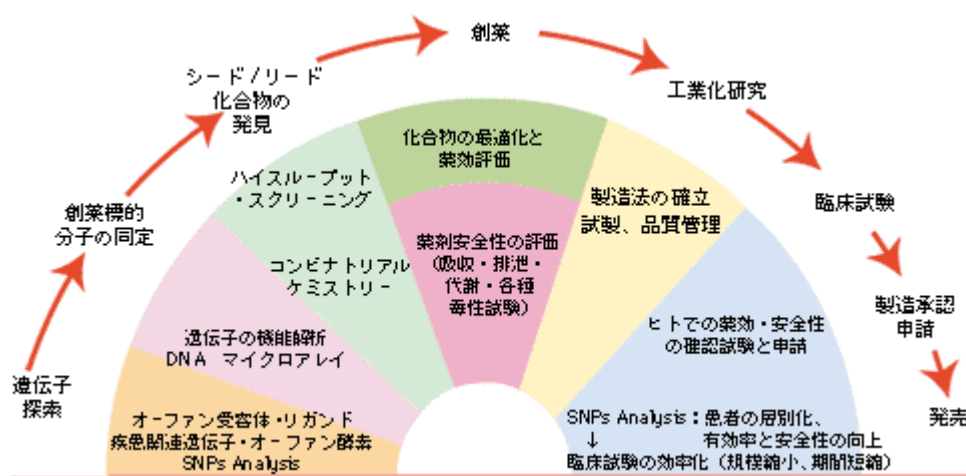
最近では、製薬企業のホームページにおいて、医薬品の研究開発プロセスが説明されている場合も多くみられるが、各ステップにおける説明の多寡を別とすれば、図 4.1 に示したモデルと似た内容を含む図で説明されている（図 4.2）。これは、患者あるいは投資家のような医薬品に関する専門知識を有さない人々に対して提供する情報としては、理解が容易であることが優先されるためと考えられる。ちなみに、医薬品の研究開発にはヒトでの有効性及び安全性を検討する臨床試験の実施が必須であり、社内という閉じた環境のみで開発を完了させることはできず、臨床試験の対象となる可能性を有する一般の人々の理解と協力が必要となる。よって、ホームページでの情報提供は、自社の研究開発状況の開示に止まらず、医薬品の研究開発プロセスを知ってもらうための啓蒙活動としての側面を有するという意義がある。

モデル I では研究開発プロセスがステップごとに完全に分離しているため、研究開発手法の一つである Stage Gate 法の具体例として用いられることがある。研究開発初期段階においては、数多くのテーマに着手し、研究開発プロセスのフェーズが進捗するにつれて、事業性という観点からフェーズ間の節目においてチェックし、テーマを絞り込んでいくのが Stage Gate 法である。この手法は Cooper が提唱した考え方で、各フェーズを”Stage”と呼び、フェーズ間の節目を”Gate”と呼ぶことから、”Stage Gate 法”という名称が用いられている（Cooper,1990, 2000）。不確実性の高いハイリスク・ハイリターンである研究開発を志向する場合、多くのテーマに着手することになるが、投入可能なリソースには制約があるので、研究開発プロセスの途中で何らかの取捨選択が必須となる（図 4.3）。医薬品の研究開発プロセスにおける探索研究から前臨床試験、前臨床試験から臨床試験、あるいは臨床試験における相（フェーズ）間の移行に際しては、明確なクライテリアが設定されており、各ステップの移行に際しては、それまでに得られたデータから”go or no-go”を判断することが一般的に行われている。また、スクリーニングの開始時点から上市されるまでの間に多くの候補品が種々の理由でドロップすることは以前から良く知られていることであり（Prentis ら, 1988; Kola & Landis, 2004）、Stage Gate 法を理解するための具体例としては格好のものと言える。

- a) 武田薬品工業株式会社のホームページで紹介されている医薬品研究開発のプロセス  
(<http://www.takeda.co.jp/r-d/development/index.html>、2005 年 7 月 20 日現在)

### 医薬品研究開発のプロセス

医薬品の研究開発には 10 数年の年月と莫大な費用を要し、発売されるまでには数多くの複雑な段階を経る必要があります。医薬品研究開発のプロセスをオーケストラの編成に模して示したものがこの図です。



- b) 三共株式会社のホームページで紹介されている医薬品研究開発のプロセス  
(<http://www.sankyo.co.jp/lab/process/index.html>、2005 年 7 月 20 日現在)

| 研究開発企画・管理         | 新規物質探索・創製                                | 新薬候補物質の選別<br>有効性の検討・<br>物理的性質の検討                                                       | 安全性と薬物動態<br>の初期検討                                                                                                        | 製剤の設計と規格<br>申請資料の作成<br>実生産のための<br>製法確立         | ヒトでの安全性と<br>有効性の検討                 | 市販後の安全性と<br>効能拡大・剤型<br>追加等の検討                  |
|-------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|
| ・研究開発の企画<br>および管理 | ・新しい化学物質・<br>生理活性物質を<br>見つけ出したり、<br>創り出す | ・簡単な動物試験<br>で有効な物を<br>ふるい分ける<br>・性状、構造、安全<br>性などを調べる<br>・どのくらい与え<br>ると効果がでるか？<br>使い方は？ | ・安全性は保証で<br>きるか？<br>有害な作用は出<br>てこないか？<br>・体内のいろいろな<br>部分にどのような<br>影響を与えるか？<br>・体内でどのように<br>吸収され、組織<br>に取り込まれ、<br>排泄されるか？ | ・吸収あるいは投与<br>しやすい剤型の<br>検討<br>・効果的な生産方法<br>の検討 | ・ヒトでの安全性<br>の保証<br>・ヒトでの有効性<br>の保証 | ・市販後の安全性<br>の保証<br>・新薬のポテン<br>シャルを最大限<br>に引き出す |

図 4.2 製薬企業のホームページで示されている医薬品研究開発のプロセス

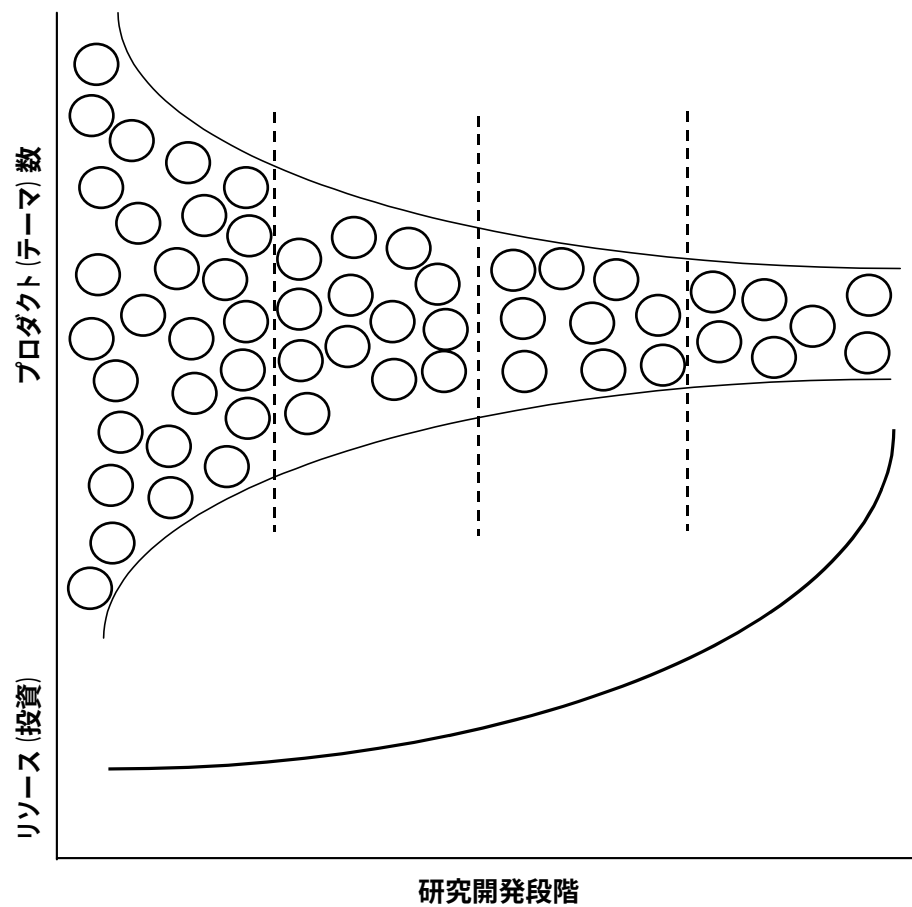


図 4.3 Stage Gate 法によるテーマ数のパイプライン管理モデル

## 4.1.2 実際の医薬品に関する研究開発モデル

モデルⅠは開発プロセスがステップごとに完全に分離しているために理解が容易である代わりに、非現実的なモデルとなっている。実際の従来型研究開発プロセスを図4.4でモデルⅡとして示す。モデルⅠでは臨床試験の前に実施する試験として前臨床試験を設定していたが、「前臨床試験」という用語自体が、近年では使用されず、「非臨床試験」と呼称される。動物試験を中心とした非臨床試験は臨床試験開始前に実施するが、全ての項目について臨床試験開始前に終了すべきものではなく、必須項目は国際的なガイドライン（厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第1831号）で規定されている。臨床試験開始後にも長期の反復投与毒性試験（例えば2年間の投与が行われるがん原性試験）等が実施され、更に、臨床試験で観察された現象のメカニズム研究も追加して実施されることから、非臨床試験と臨床試験は時系列的に分離されず、前臨床試験という用語が不適切であることが明白である。また、医薬品の承認を取得し、上市した後は、市販直後調査に端を発して、副作用報告、再審査及び再評価というプロセスが設定されており、医療現場での安全性及び有用性に関するデータの集積が義務付けられている。これは、臨床試験における被験者数が限られたものであり（通常は3,000名程度以下）、投与期間あるいは併用療法等にも制約があることに起因している。つまり、発生頻度の低い副作用の検出が困難であるのに、承認後には数十万人を超える患者に長期にわたって処方されることがあり、臨床試験の段階では処方された経験の無い組合せで他の薬剤と併用されて効果が増強あるいは減弱したりする可能性もある。また、承認取得後の科学の進歩により、承認時点での評価方法が不適切と判明することもある。実際に、過去において医薬品市場で大きな売上げを計上していたクレスチン（抗がん剤）、ホパテ及びエレン（脳循環代謝改善薬）の承認内容（あるいは承認自体）が再評価によって大きく見直されたことは、当時、一般の人々の耳目を集めるニュースとなった。また、製造承認取り消しあるいは承認内容が規制当局により変更される以前に、2000年のノスカルのように企業が市販後に集積した副作用情報から判断して自主的に販売を中止、製品を市場から回収する場合もある。現在では、再審査制度も制定されていることもあって、承認取得は医薬品にとっての最終ゴールではなく、「仮免許」という認識が一般化している。以上述べたように、医薬品は上市後、病院や診療所で性別、年齢、症状も様々な、多くの患者さんに使われるため、開発の段階では予測できなかったことが、市場で初めて分つてくることが少なくない。こうした実際の治療を通して得られた情報をもとに、医薬品の有効性や安全性データに基づいた適正使用の推進、使い方の改善、適応（症）の拡大、剤型の改良などを行い、より患者の治療の向上に役立つ医薬品へと育て上げていくプロセスが注目されており、「育薬」と呼称される（澤田康文, 2001a, 2001b）。

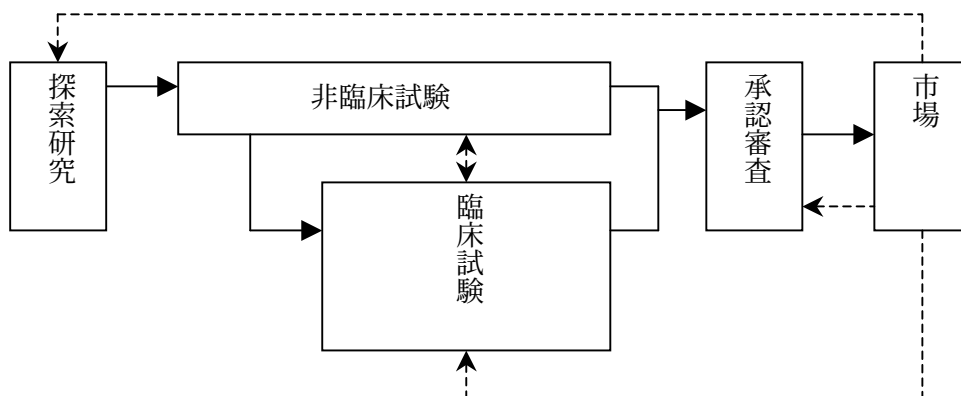


図 4.4 医薬品開発プロセスのモデル化（モデルⅡ、実際の従来における医薬品の研究開発モデル）

図において → は開発プロセスの時間的フローを、----> は情報フローを示す。

### 4.1.3 現在の医薬品に関する研究開発モデル

医薬品の研究開発の特徴として、その成功確率が極めて低いことが良く挙げられる。俗に医薬品の研究開発の成功確率は「センミツ（千に3つの意）」あるいは「万に一つ」といわれるが、実際のデータによって更に低い確率が提示されている。表 4.1 に示す 1999～2003 年度のデータでは、研究開発の過程で合成された化合物が上市される確率（累積成功率）は、12,324 分の 1 である。2003 年度に合成された化合物の中から 2003 年度に医薬品が生まれる訳ではなく、数年～10 年以上前に合成された化合物あるいは既合成の化合物を研究開発してきた結果、承認されたのであり、直接的に成功確率を算出することは正確性に欠けるが 1 つの目安を示すことはできる。この数字は、開発に着手された候補品が多くの場合に上市される自動車、家電製品といった工業製品と比較すると大きく異なることが明らかである。しかしながら、この 12,324 分の 1 という医薬品の研究開発における成功確率はみかけ上の数字であり、その数字のままに受け取ることは大きな誤りで、医薬品の研究開発を適切に把握することの妨げとなることに注意が必要である。

表 4.1 開発段階別化合物数と承認取得数（1999～2003 年の併合データ）

| 開発段階       | 化合物数    | 前の段階から移行できる確率 | 累積成功率      |
|------------|---------|---------------|------------|
| 合成(抽出)化合物数 | 443,655 | -             | -          |
| 非臨床試験開始決定数 | 223     | 1 : 1,989     | 1 : 1,989  |
| 臨床試験開始数    | 149     | 1 : 1.50      | 1 : 2,978  |
| 承認申請数（自社）  | 76      | 1 : 1.96      | 1 : 5,838  |
| 承認取得数（自社）  | 36      | 1 : 2.11      | 1 : 12,324 |

（日本製薬工業協会「DATABOOK 2005」から一部改変して掲載）

例えば、基礎研究の成果で、血圧に関連する新規受容体を発見したことに端を発し、新規メカニズムの医薬品を開発するテーマを進めたと仮定する。この受容体には内因性リガンドがあり、そのリガンドとの結合により血圧上昇が認められるならば、リガンドと受容体との結合を阻害する化合物が高血圧治療薬となる可能性がある。このような場合、受容体阻害作用活性を有する化合物を保有する化合物ライブラリからスクリーニングすることになるが、ある程度の規模を有する研究機関であれば、数十万～数百万の種類の化合物ライブラリを利用可能である（Mullin, 2004）。百万単位の化合物のスクリーニングというと大規模と感じられるだろうが、ロボティックシステムを利用したコンビナトリアル・ケミストリー及びハイスループットスクリーニング（HTS）を用いれば、1日に10万検体以上のスクリーニングが実施可能である（武本, 2005）。

前述した HTS より 100 万種類の化合物ライブラリをスクリーニングしたとし、活性のある化合物が 10 個見つかり、最も活性の高い化合物で開発を継続、上市したらこの医薬品の研究開発における成功確率は 100 万分の 1 と考えるのであろうか。これは明らかに誤りである。前述の日本製薬工業協会（製薬協）が 2005 年にまとめた資料中での数値も、研究開発の過程で合成された化合物の数を分母としており、リード化合物を見出すための初期スクリーニングで用いたライブラリの化合物数を示しているわけではない。一方で、リード化合物から、より活性が高く、安全性が確保できると予想される誘導体を合成することが通常行われる。新規合成した化合物が 10 個である場合と更にリソースを費やして新規に 100 個の化合物を合成した場合を比較すると、どちらも最終的な上市薬物は 1 つなので、後者は前者と比較して 1/10 の成功確率である研究となる。確かに新規合成化合物を増やすことによりリソースはかかるが、医薬品の研究開発過程における一部での効率性を示しているに過ぎず、医薬品開発全体の成功確率を示していないことは自明である。また、初期の段階で多くの化合物を多面的に比較して適切な化合物を選択することは、その後の段階における成功

確率を高めること、医薬としての完成度を高めることにつながる場合もある。よって、スクリーニング段階での合成化合物数と上市した医薬品数から研究開発の成功確率を単純に評価することには問題点が多く、開発テーマ数と上市した医薬品数で研究開発の成功確率を評価する方がより適切である。

医薬品の研究開発における成功確率の考え方、「開発テーマ数と上市した医薬品数で研究開発の成功確率を評価」は、他の分野における研究開発と乖離しているものではない。例えば、自動車のモデル・チェンジを考えると、上市時期を別とすれば、研究開発の成功確率は 100%として差し支えないと思われる。しかしながら、研究開発の過程で描かれるデザイン 1 つをとっても、数百を下らないであろう。これらのデザインの数と上市される製品数の 1 から研究開発における成功確率を算出することは適切とは思われない。「開発テーマと上市した製品数」から研究開発の効率を論じるとは、普遍的な基準を与えるものと考えられることから、1 万分の 1 未満という医薬品の研究開発における成功確率は誤った認識を与える数字と思われる。しかしながら、医薬品の研究開発の成功確率が他産業に比較して低いということ、“go or no-go”を判断することが求められる研究開発を行っている産業は少ないことは事実である。製品の開発研究を次の段階に進めるかどうかの判断が重要であることは多くの産業で共通しているが、自動車産業のような組立型の産業、あるいはプロセス型の産業であってもビールや化粧品などの産業では、上市が前提となる場合がほとんどであり、そこでの問題解決は差別化を意図しての設計変更が中心である（藤本&安本, 2000）。

以上、医薬品の研究開発における成功確率を議論してきたが、研究開発段階のどこでドロップするかによって企業が受ける損失（それまでの投資の大部分が無に帰する）が大きく異なる。よって、出来るだけ早期の段階で候補品の特性が承認要件をクリアできるかどうかを見極める（シミュレートする）ことが重要な検討課題となる。1985 年までの調査から、198 例のケースにおいて開発中止となった原因が報告されており（Prentis ら, 1988）、その原因の中で最も多かったのは不適切な薬物動態によるものであり、全原因の 39%を占めた（図 4.5）。その他の原因としては、薬効に問題ありが 30%、安全性の問題（動物を用いた非臨床試験で明らかとなった毒性も含めて）21%であった。不適切な薬物動態であると結論される原因には複数あり、消失半減期（体内から薬物が出て行く指標となる）が短すぎる場合には頻回の服薬が必要となり、長すぎる場合には、蓄積性が危惧される。吸収率が低い場合には、多量の薬剤を服用しなければならず、個体差が大きくなることによって、有効性及び安全性の変動が大きくなる危険性が出てくる。また、薬物間の相互作用がある場合は、薬効あるいは安全性へ影響が危惧され、実際にソリプジン（帯状ほうしんの薬）とフルオロウラシル系薬剤（抗がん剤）の併用で、フルオロウラシル系薬剤の代謝が阻害されて死亡例が多数報告された 1993 年の事例は社会問題となり、記憶に新しい（渡部, 1999）。

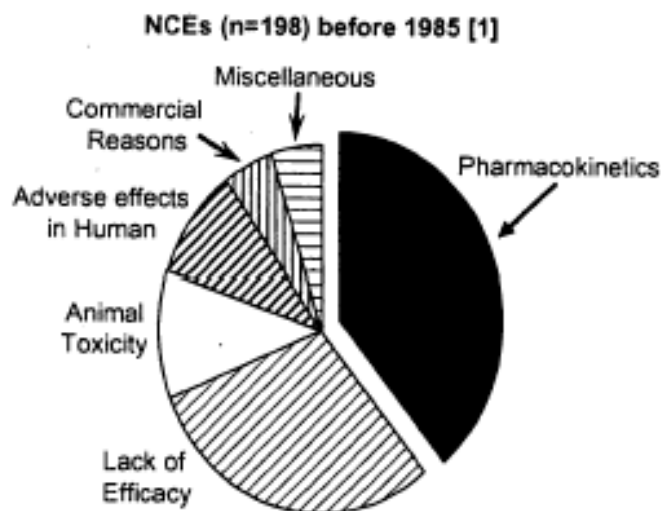


図 4.5 開発中止理由 (Prentis ら, 1988 から改変して掲載 (元データは表形式))

1988 年の Prentis らによる報告は、薬物動態を専門とする研究者に多大なインパクトを与えた。薬物動態は主に初期臨床試験である第 I 相試験で検討されるが、ヒトに初めて投与される試験であることから、動物試験の結果を利用してヒトのデータを予測する研究が精力的に行われていた (Dedrick ら, 1970; Boxenbaum, 1980, Boxenbaum & Rowland, 1980 ; 花野&澤田, 1981)。論文として発表される研究では、良好な予測性が示されているものと考えられていたが、動物を用いた従来の研究では全く不満足な成果しか上げられていないことを Prentis らによる 1988 年の報告は示した。動物を用いた従来の研究の限界が広く認識されるようになり、その根本的な原因としては種差が想定され、*in vivo* 試験が可能というメリットがあるといっても動物を用いる限り不可避であるものと考えられた。そこで、この報告も 1 つの契機となって、ヒトから採取した組織の利用を可能にする試みが精力的に行われた。

現在では、倫理面を含めた適切なプロセスを経ればヒト組織の利用が可能であり、これを用いた *in vitro* 試験(試験管レベルの実験)を行い、*in vitro* 試験データから *in vivo* データを予測するためのモデル化を行うことで臨床試験における薬物動態データがある程度予測可能となっている (Amidon ら, 1995; Iwatsubo ら, 1997; Ito ら, 1998; Lin ら, 2003; Ito ら, 2004)。よって、「探索研究とヒト組織を利用した探索段階の非臨床試験の組み合わせ」により、同様な薬理効果を有する複数の候補品から最適な薬物動態特性を有する化合物を選択することで、初期の臨床試験段階での開発中止を避けるような研究開発プロセスの利用が拡大している。現在では主流となっているこの医薬品



の研究開発モデルを、図 4.6 にモデルⅢとして示す。「探索研究とヒト組織を利用した探索段階の非臨床試験の組み合わせ」により有望な医薬品を産み出すのに必要な技術は、主要なものだけでも合成化学、薬理学、薬物動態学、毒性学、バイオインフォマティクス等の多岐に渡るが、統括してメディシナルケミストリーと呼称され、製薬企業としての総合力が要求される。

上述の医薬品開発プロセスのモデルは、実際のプロセスを正しく把握するモデルを提示するとともに、初期臨床試験における成績をシミュレートして医薬候補品を早期の段階で選抜し、研究開発効率の向上を目指す企業戦略が示されている。医薬品として開発するのに適した物理化学的特性（“drug-like” molecule）であることの指標として“rule of 5”が提唱され（Lipinski ら, 1997,2000）、物理化学的特性からヒトにおける吸収特性、その他の薬物動態特性を予測するための指標を *in vitro* あるいは *in silico*（実際の実験をせず、コンピュータ中で評価）で評価する系がスクリーニング過程において利用されていることが報告されている（Selick ら, 2002; Butina ら, 2002; van de Waterbeemd ら, 2003; 湯田, 2004）。

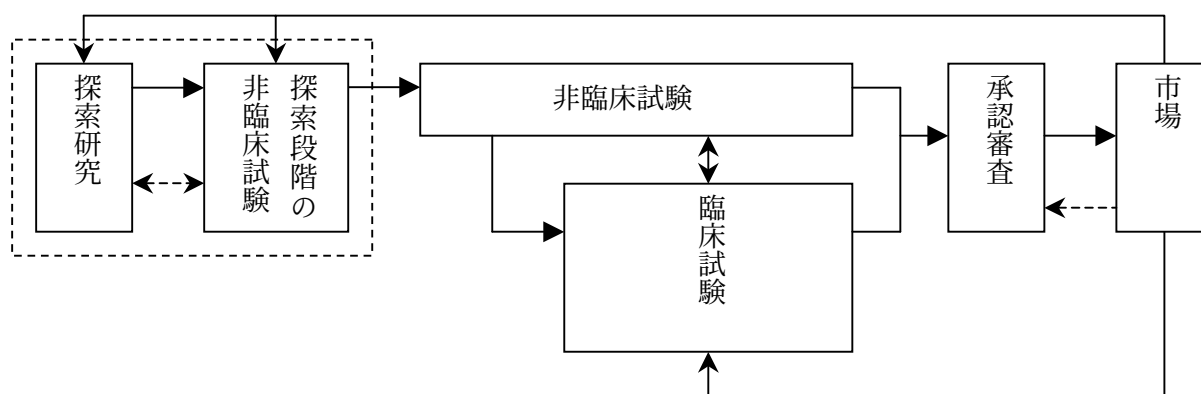


図 4.6 医薬品開発プロセスのモデル化（モデルⅢ、現在において主流である医薬品の研究開発モデル）

図において → は開発プロセスの時間的フローを、---→ は情報フローを示す。

#### 4.1.4 ヒト・スクリーニング試験を取り入れた研究開発モデル

現在の先端科学技術をもってしても、臨床試験データの予測は、類似化合物のデータが豊富に利用できる場合を除いて不確実性が残る場合が多く、「探索研究とヒト組織を利用した探索段階の非臨床試験の組み合わせ」により候補物質を一つに絞ることは相当のリスクが残る。そこで、複数の候補物質を探索的な臨床試験でテストする、つまりヒト・スクリーニング試験を取り入れたのが図 4.7 に示すモデルⅣの研究開発モデルである。ヒト・スクリーニング試験の一例に、限られた被験者（候補品を投与されるヒトに対する呼称）というリソースを有効に利用するため、同様な薬理効果を有する複数の候補品を同時に投与して、その血中の濃度推移を検討することで最適な薬物動態学的特性を有する化合物を選択する“cassette dosing”といった手法がある (Manitpisitkul & White, 2004)。この手法は、分析技術の進歩（高感度化、高分解能化）によって可能となったものである。探索的臨床試験を研究開発プロセスに組入れることは、早期に候補品を見極めるという目的には適した手段と考えられるが、限られた非臨床試験データでヒトに投与することには安全性の確保という面からの危惧があり、倫理面を含めた意義には見解が分かれるのが現実で、試みている製薬企業の数に限られている。また、ヒト・スクリーニング試験で検討できる薬物動態特性としては、血中濃度測定から評価可能な消失半減期等の幾つかのパラメータのみであり（これらは重要な指標ではあるが）、標的組織への分布特性や薬物相互作用の有無といった項目に関する情報は、ヒト組織を利用した探索段階の非臨床試験によって得ることになるため、ヒト・スクリーニング試験を実施したとしても、前述のシミュレーション研究は依然として必須である。

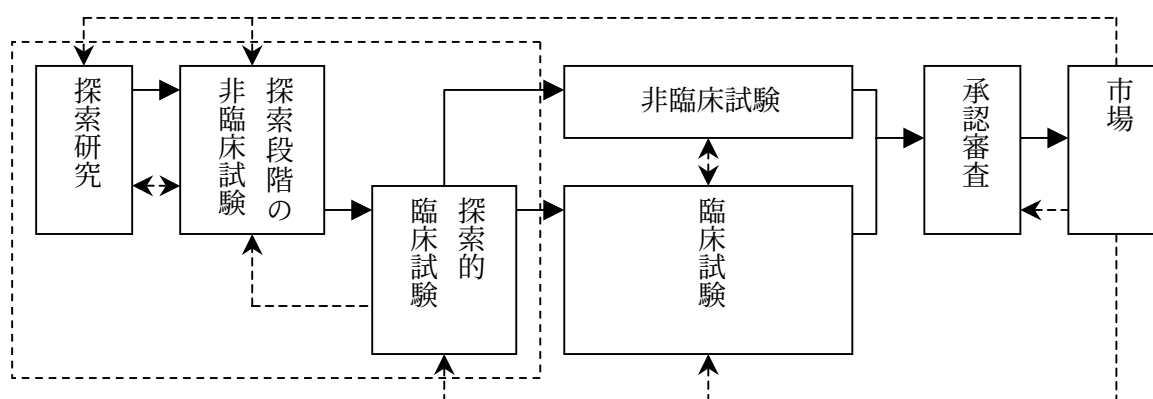


図 4.7 医薬品開発プロセスのモデル化（モデルⅣ、幾つかの製薬企業が試みている医薬品の先進的研究開発モデル）

図において → は開発プロセスの時間的フローを、----→ は情報フローを示す。

以上述べてきた研究開発プロセスの変化が、開発中止理由に及ぼした影響についての研究が最近報告された (Kola & Landis, 2004)。論文中に示されている 1991 年の段階では先に紹介した 1985 年までのデータと大差ないが、2000 年のデータでは薬物動態に関して顕著な改善が認められる。すなわち、1991 年時点でも約 40% のケースで薬物動態を理由として開発が中止されていたのに対し (図中には、PK/bioavailability と表記されている)、2000 年時点のそれは 10% 未満となっている (図 4.8)。

上述のような研究開発プロセスのフロント・ローディング (前負荷) は、製薬企業に特異的なものではない。パーツあるいはモジュールごとに分けられて互換性がなかった CAD (computer-aided design) ソフトウェア間のインターフェースを改良して、最小限の試作だけでボディ全体の設計が可能になってきている新車開発、開発あるいは生産段階で発生する問題点を予測して設計段階で問題点を回避するようになってきているシリコンチップ開発等、他の分野でも動向は同様であり、如何に IT 技術等を駆使してシミュレーション精度を高くして研究開発効率を向上させるか (成功確率を高く、開発期間を短く) という課題への取組みを示している (Thomke & Fujimoto, 2000)。

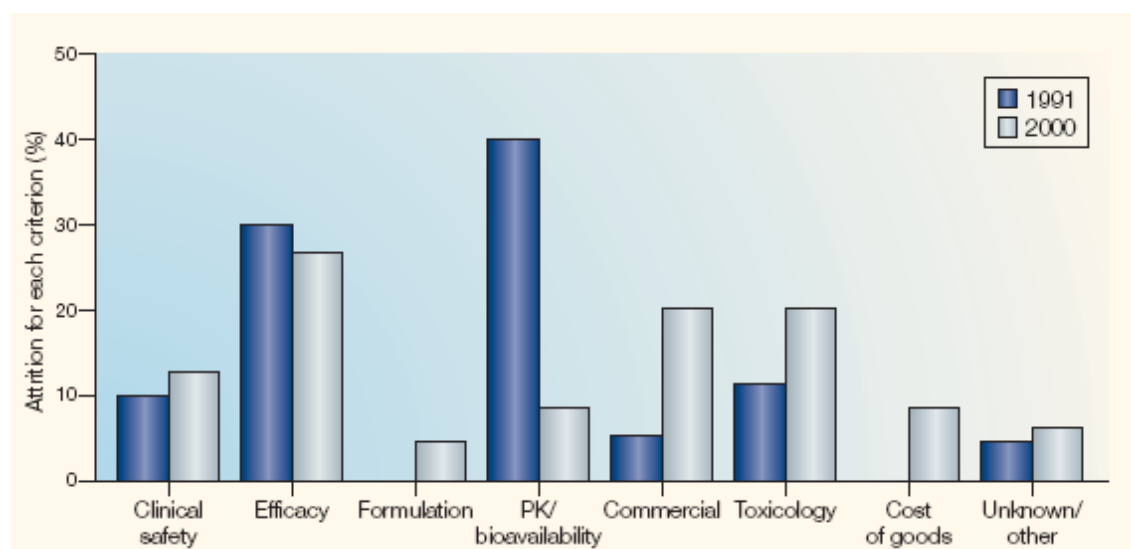


図 4.8 開発中止理由 (Kola & Landis, 2004 から転載)

#### 4.1.5 臨床試験のシミュレーション

前項までに議論してきたシミュレーションの主な目的は、適切な薬物動態学的特性を示す化合物を選択することであるが、医薬品として最も重要な特性は有用であること、つまり有効性・安全性が高い（治療に際して妥当なリスク・ベネフィットを有する）ことである。この有効性（あるいは安全性）の何らかの指標と薬物動態（主に血中薬物濃度を指標として用いる）の関係について検討する研究が pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) と呼称されるものであり、1960 年代から始まって長い研究の歴史を有している (Levy, 1966; Hochhaus ら, 2000; Derendorf ら, 2000)。特に、最近ではコンピュータの計算能力の飛躍的な向上により、モデル・パラメータを固定させず、擬似乱数を用いたモンテカルロ・シミュレーション (Bonate, 2001) の利用による確率論的シミュレーション (stochastic simulation) 等の複雑なモデル化が可能となっており、観察されたデータをモデル化するだけでなく、そのデータを元にして異なる条件での試験成績をシミュレートする研究が活発化している (Hale ら, 1996; Holford ら, 2000; Kimko ら, 2000; Nestorov ら, 2001)。

PK/PD モデルの概念自体は数十年の歴史があるものの、実際の臨床的エンドポイントの差を薬物動態の差によって説明するアプローチ（曝露/応答解析）に拡張されたのは最近のことである (FDA, 2003)。図 4.9 に臨床的エンドポイント（臨床応答, clinical outcome）を応答変数とした場合を含む PK/PD 解析、曝露/応答解析の概念図を示す (緒方, 2004)。手順としては、共変量を含む population pharmacokinetic modeling (PPK モデル) により症例ごとの曝露変数を推定し、次に臨床エンドポイントを従属変数、曝露変数を独立変数とした回帰モデルにより薬剤曝露のリスク比を推定する 2 段階アプローチが標準となっている。このような曝露/応答解析モデルを構築することにより、種々の条件における臨床試験成績がシミュレーションでき、試験条件・仮定に応じた検出力（試験の成功確率）の算出、逆に検出力を最適化するための試験デザイン（症例数の設定もデザインの重要な因子であり、試験の成否に影響するが、必要以上の症例数確保はコストに直接的に影響するので試験の成功確率とコストはトレードオフの関係にある）の探索が可能となる。よって、第Ⅱ相あるいは第Ⅲ相臨床試験段階における開発中止率を低下させる可能性があるものと考えられる。

上記のような概念が導入されて日が浅いこと、臨床試験の途中段階（相と相の間）という短い時間中にモデリング及びシミュレーションを実行しなければならないこと、高度に専門的な知識が要求されるとともに、臨床の実態に即した試験条件を設定する能力が求められるので当該機能を導入している製薬企業が限られていること等の理由により、臨床試験シミュレーションの導入が開発効率を顕著に向上させ得るかどうかは現時点では不明である。しかしながら、「探索研究とヒト組織を利用した探

「開発段階の非臨床試験の組み合わせ」により不適切な薬物動態特性による開発中止率（主に第Ⅰ相段階）が大きく改善されたことから、次のステップとして有効性・安全性に関する問題での開発中止率の改善（主に第Ⅱ相及び第Ⅲ相）に取り組むことが必要であり、臨床試験シミュレーションの遂行能力が Key Factor for Success (KFS) の一つとなる可能性がある。

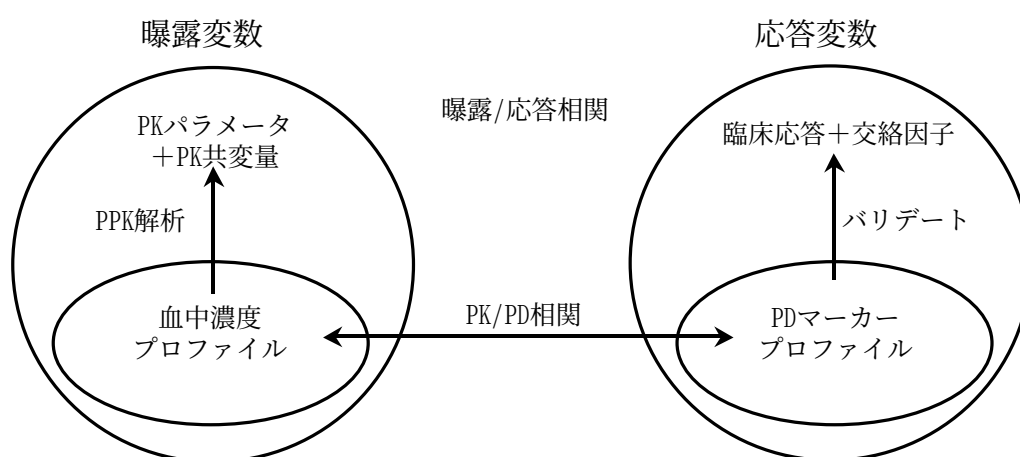


図 4.9 PK/PD モデルから曝露/応答解析モデルへの拡張（緒方, 2004 から転載）

前段で議論してきたような各研究開発段階での中止が減少すると、累積成功確率が向上する。この累積成功確率を研究開発段階ごとにプロット、つまり経時的にプロットすると、開発候補品の生存曲線を描くことが可能となる（図 4.10）。桑嶋は、「臨床試験段階が進むにつれて費用も高騰することから、一定の資源制約のもとで効率的な研究開発を行うためには、『安全性に問題が無く、人で有効性を発揮すると考えられる化合物についてはできる限り臨床試験に進め、見込みがないと判断される化合物については、費用のかかるフェーズ 2 後期の前（すなわちフェーズ 2 前期終了時点）でストップする』という、いわば『大きく網をはってタイミング良く一気に絞り込む』パターンの化合物選択が有効になると考えられる」と述べている。このフェーズ 2 前期終了時点で“go or no-go”を判断するということは、POC（proof of concept：開発品が狙い通りの有効性を示すかどうかを確認する臨床試験（多くの場合、最初に患者を用いる PhⅡ前期試験が相当））を検討することである。同報告中においては、国内製薬企業別の生存曲線を示し、前述の理想パターンに適合するデータ（フェーズ 2 以降の生存曲線が水平（成功確率が 100%））を示した武田薬品工業の研究開発プロセスの優位性を結論している。しかしながら、POC が取得できた段階で全てのリスクを排

除できることを求めるのは困難であり、特に、First-in-Class（その疾患に対して最初となる薬剤）を開発している場合には、期待されるベネフィットとリスクの適切なバランスが前提となると考えられ、桑嶋（1999）が理想とする「フェーズ2以降の生存曲線が水平」であることを常に研究開発に要求することは適切ではない。つまり、利益、その他のベネフィットに対する期待値の高い薬剤であれば、POC以降での研究開発段階でのある程度のリスクは受容可能であると考えられる。米国において1988年～2000年に取組まれた1910化合物の開発成功率に関する研究結果を図4.11に示すが、開発段階を経るに従って低下しており、極端なフラット化は非現実的だと考えられる。

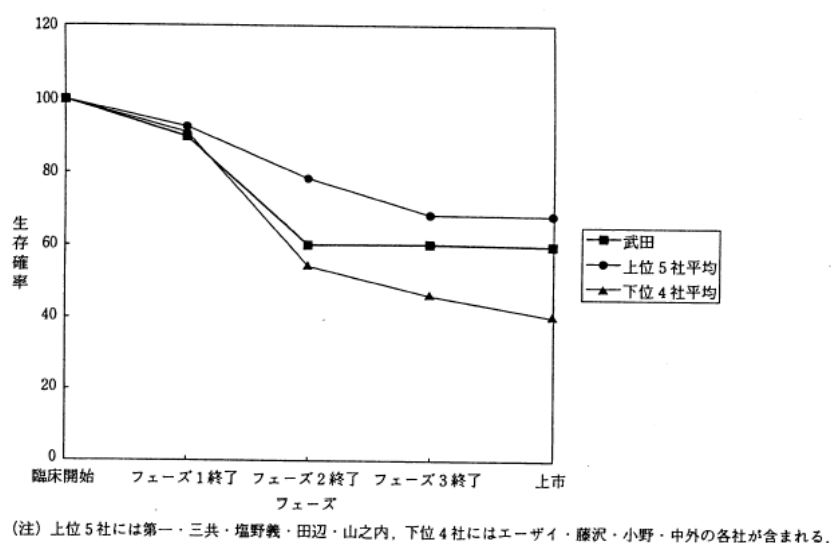


図 4.10 医薬品の研究開発段階と生存曲線（桑嶋, 1999 から転載）

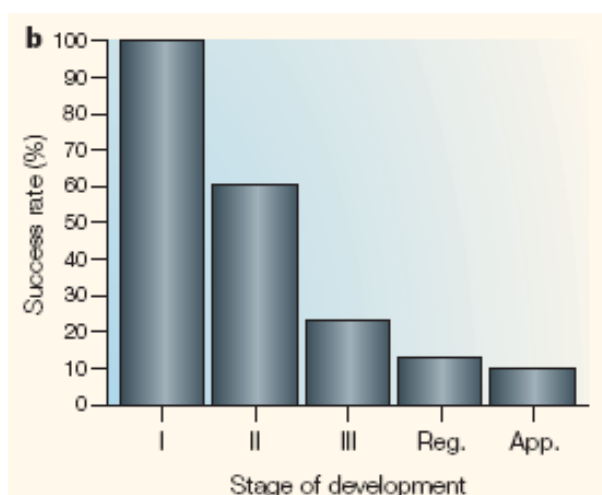


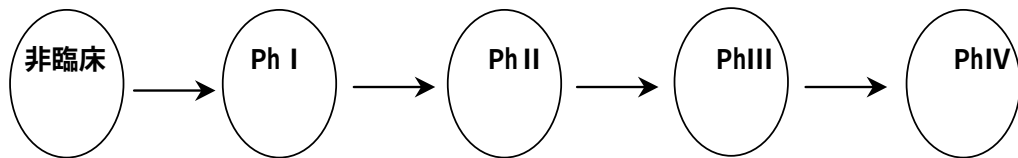
図 4.11 米国の10大製薬企業における1991年～2000年の累積成功確率（Kola & Landis, 2004 から転載）

以上の議論は、単一化合物を考慮した場合であるが、期待される売上げ、利益、既存品あるいはその他の開発候補品との相乗効果の有無、リスク等はケース・バイ・ケースであり、個々の開発品により異なる。よって、研究開発による持続的な成長を達成するためには、通常、ポートフォリオ・マネジメントが利用される（牧野, 2004; 佐藤, 2004）。市川（2004）は、「研究開発ポートフォリオの視点から、実施・中止の決断が必要となる。（中略）『自社の意思決定が機能していない』という苦情は、どの研究開発現場からもよく聞かれるが、明確な取り組みをしている企業は少ないのではないだろうか」、と述べている。実際には、多くの製薬企業で多面的な指標を用いたポートフォリオを利用して”go or no-go”を判断することが行われ、そのための会議体も設定されているため、「明確な取り組みをしている企業は少ない」という結論は誤りである。幾つかの製薬企業で”go or no-go”の判断ミスと考えられる事例、特に安全性に関する事例が近年報告されているが、明確な取り組みの有無が問題なのではなく、高い予測精度を有する関連データとそれらに基づく適切な判断が求められるという点が肝要である。どのようなシステムを構築するにしても、入力されるデータの精度が重要であり、適切なシミュレーション・モデルを用いることによる次研究開発段階におけるリスクの低減（成功確率の向上）は大きなインパクトを有する。また、個々の臨床試験における”go or no-go”の判断精度をシミュレーション技術が改善する（Burman, 2005）のみならず、開発計画全体に対する統計的な観点からの検討の必要性が指摘されている（Julious & Swank, 2005）。図 4.12 に、研究開発段階にシミュレーションを含まない場合のモデル（Model①）、探索段階と Ph I 試験の段階にシミュレーションによるフィードバック情報が存在する場合（Model②）、そして、全ての研究開発段階でシミュレーションによるフィードバック情報が存在する場合（Model③）を示し、それらに相当する研究開発プロセス遂行時に期待される仮想的な生存曲線を示す。残念ながら、生存曲線の経時的変動データは得られていないので図 4.12 は仮想的な推移に過ぎないが、closed arrow で示した部分が現行のシミュレーション技術による薬物動態の予測性向上の結果として開発効率向上を示し、open arrows が研究開発プロセスに臨床試験シミュレーション機能を導入する際に今後期待する効果である。図 4.12 に示すように、Model①、Model②そして Model③と、シミュレーション過程を導入をすることによって研究開発段階間の移行率が向上、最終的な成功確率が高まることを表現しており、移行率を示す矢印がシミュレーションにより太いシンボルとなることから、Model③を「シミュレーションによる骨太モデル」と呼称することとする。「シミュレーションによる骨太モデル」を実際の研究開発プロセスで遂行する際には、移行率の向上とシミュレーション業務の負荷の増大がトレード・オフの関係となることに留意する必要がある。移行率の向上のためにはシミュレーション精度を高める必要があるが、時間及びリソース（要員＋費用）が指数関数的に上昇する

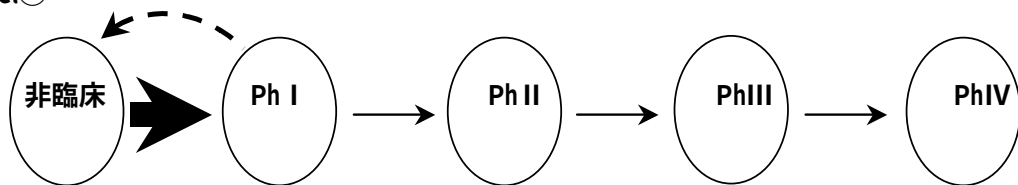
危惧がある。一般論的にも、天気予報には過去の経験則のみでは限界があり、シミュレーションが大きな貢献をしていることがよく知られているが、予測精度向上のためには、観測地点を増やし、3次元の気象モデルの範囲（広さ）及びメッシュを細かくすることが必要となり、計算量が急増することになる。1日後の天気予報のために、1日かけてシミュレーションすることは何の意味もないことであり、限られた一定時間の中でシミュレーション作業を完了させる必要がある。よって、一定の制約条件の元での適切な予測精度を設定し、シミュレーション機能に対してのリソース配分を決定することが、研究開発全体を担うマネージャーにとって重要なミッションとなる。



Model①



Model②



Model③

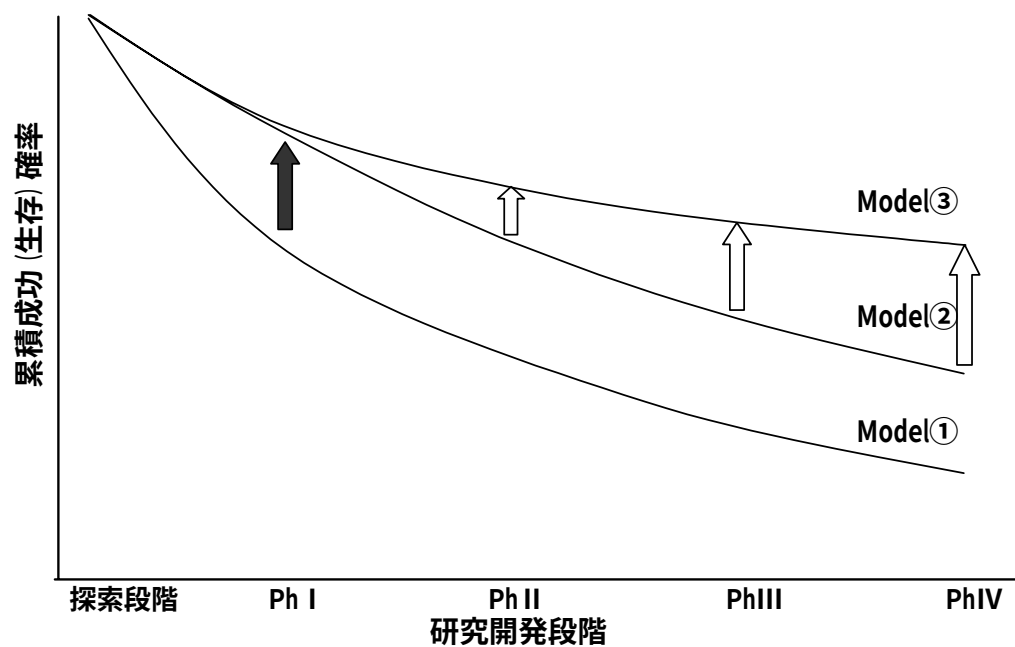
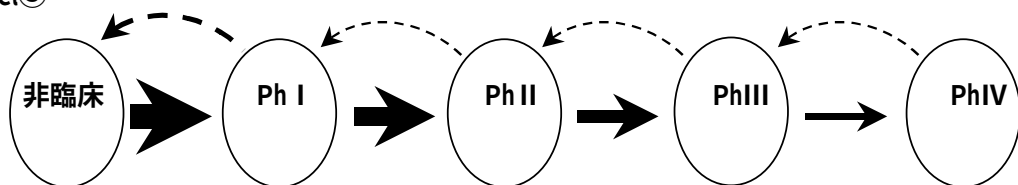


図 4.12 医薬品開発プロセスのモデル別での累積成功確率を指標とした仮想的生存関数パターン  
 図において➡ は開発プロセスの時間的進捗を（より太い線が高い移行率を示す）、  
 ----➡ はシミュレーションを示す。

## 4.2 エビデンス及びアウトカム

医薬品の研究開発プロセスにおけるマネジメントや組織能力に関する研究の中で、エビデンスあるいはアウトカムをキーワードとして捉えて言及している例は必ずしも多くは無い（矢野経済研究所, 2003）。しかしながら、研究開発の場でもあり、市場でもある臨床治療の現場では重要性が高まっている（日本クリニカル・エビデンス編集委員会, 2002）。以下に示す第1項においては、エビデンスあるいはアウトカムが意味する内容を説明し、研究開発プロセスにおけるマネジメントや組織能力がどのように影響するのかを検討し、第2項においてはエビデンス及びアウトカムに関する学術論文数、その他の要因と医薬品の売上高との関係を検討することで売上高に影響する要因の探索を試みた結果を述べる。

### 4.2.1 エビデンス及びアウトカムと研究開発

医薬関連分野においてエビデンスという単語が使用される場合、evidence-based medicine (EBM) という用語中に用いられる例が多い。この EBM という用語は 1991 年に Guyatt が初めて使用し、その後 Sackett らがその概念及び方法論を整理、普及させたことから、1990 年代中頃から医療関係者に急速に普及した（Evidence-based medicine Working Group, 1992; Sackett ら, 1996）。EBM の本質は、「個々の患者の治療方針の決定にあたって、最新かつ最善の根拠を、良心的、明確かつ思慮深く利用すること」である。すなわち、EBM とは臨床試験結果などの外部の根拠（research evidence）に加えて個々の知識・技能（clinical expertise）と患者のニーズ（patient preferences）を考慮した診療を実践することであり、個人の経験や専門家（あるいは権威）の意見に基づく opinion-based medicine (OBM) と対を成す概念である。よって、製薬企業の側としては EBM の推進のために規制当局から承認されるための臨床試験のみならず、実際の診療に際しての根拠となる適切なエビデンスを提供する責務を有する。そして、通常の治療は医師の経験や一定のガイドラインに基づいて行われるが、EBM の浸透に伴いその治療法の根拠を明確にするという医療従事者のニーズに応えるために、アウトカム・スタディーといわれる上市後の大規模介入臨床試験に取り組む製薬企業が増えてきた。アウトカム・スタディーでは、合併症の予防・治療効果など、薬剤の真の投与意義を証明することが目的であり、患者にとって重要な真のアウトカム、つまり患者自身が認識できる症状の重症度、生活の質（QOL）、生存率、障害などのアウトカムに焦点をあてており、承認申請までの臨床試験で検討される血中コレステロール値、血糖値あるいは血圧などの代用指標は、それほど注目していない。しかし、真のアウトカムによるエビデンスを得るには、通常、数千例以上という多数の症例を集

めるために膨大なコストがかかり、国内製薬企業が積極的に取組む例は多くはなかったが、最近では、効能追加、他剤との差別化のために取り組みが増加している。例えば、武田薬品工業は高血圧治療薬ブロプレスでのアウトカム・スタディーとして、慢性心不全患者の死亡率や入院率の抑制をエンドポイントに欧米25カ国で1999年から4年間実施、7601人が参加した試験の結果から、欧米で慢性心不全への効能が加わった。国内製薬企業によるアウトカム・スタディーも、現状では治験関連インフラが整備されている欧米中心で実施されているが、患者背景、習慣が異なる欧米のデータが日本人に当てはまらない例も多いことから、国内でのアウトカム・スタディー実施が近い将来の課題の1つとなっている。

上述した EBM が注目されている理由の1つとしては、病態生理あるいは分子生物学などによって理論的には証明された医薬品の有用性が、実際の医療での本質的な患者メリットに通じるとは限らない例が多数報告されてきたからである。有名な事例として、Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) (The CAST Investigators, 1989) があげられる。この CAST 試験では、心筋梗塞後の心室性不整脈患者に Ic 群抗不整脈薬が投与された。不整脈を合併した心筋梗塞患者は生命予後が悪いということが以前より知られていたことから、不整脈を抑制することによる予後改善効果が期待されていた。実際の試験結果では、確かに抗不整脈薬を服用した患者の方が短期的には不整脈の減少が得られたものの、死亡率は逆に上昇してしまい、この報告は医療従事者に大きなインパクトを与えた。

EBM の根拠となるエビデンスのレベルを評価するに際しては、臨床試験のデザインによって以下の5段階に分類し、

- I. 大規模ランダム割付け臨床試験
- II. 小規模ランダム割付け臨床試験
- III. ランダム割付けでない同時期のコントロールとの比較臨床試験
- IV. ランダム割付けでない過去のコントロールとの比較臨床試験
- V. コントロールと比較されていない臨床試験、症例報告

1つ以上のIがあるものを Grade A、1つ以上のIIがあるものを Grade B、IIIからV段階のエビデンスしかないものを Grade C とする評価方法が良く知られている (Sackett, 1989)。よって、医療従事者の立場から EBM の観点で治療法を考慮するにあたっては、十分な根拠として採用するには Grade A のエビデンスが必要であるため大規模ランダム割付け臨床試験の結果の利用が必須となる。

信頼度の高い EBM の根拠となる試験を実施するには、大規模ランダム割付け臨床試験の実施が必要となり、場合によっては上市までに要した費用と同程度、あるいはそれ以上の費用がかかる。また、上市までの臨床試験における“go or no-go”の判断能力が問われるのみならず、CAST の例を引用するまでもなく、意図した結果と異な

るアウトカムが得られる可能性があることに留意する必要がある。最近の製薬業界におけるホットなニュースとしても、メルク社のバイオックスの自主回収が端緒となった幾つかの製薬企業による同種同効（Cox-2 阻害）薬の販売中止がある。バイオックスは、消化器への副作用の少ない抗炎症薬として関節炎の治療等に用いられ、2003年には世界市場で 25 億ドルを越える売上げを計上し、メルク社で 3 番目の売上げ規模を有する大型商品（ブロック・バスター）であった。このバイオックスが大腸ポリープの再発防止に対して有効であるのかを検討する臨床試験において、長期服用によって心血管系異常（心筋梗塞及び脳卒中）の発生リスクが 1.9%から 3.5%に高まることが判明した（ $p<0.001$ ）のが事の発端である。このリスク上昇率の絶対値が小さいことに気を取られてはならない。上市後、8000 万人以上がバイオックスを服用しており、1999 年～2003 年の間において米国において 27000 名以上が急性心筋梗塞及び心臓関連突然死が超過発生したと推定されている。自主回収を発表したメルク社の株式は前日比 27%安と急落し、メルク・ショックと評された。同じ Cox-2 阻害剤であるファイザー社のベクストラも最近、販売中止が決定され、ファイザーは 13 億ドル弱の売上げを失った。

医薬産業に関わるビジネスは、一般的には高いリスクが伴うものと認識されており、その要因としては研究開発費用が高騰しているにもかかわらず、長い研究開発期間が必要なことから投資を回収するまでに時として 10 年を越える時間が必要であり、研究開発自体の成功確率も高いものではないことが挙げられる。複雑な不確定要素を含む研究開発を評価するに際しては、リアル・オプション・アプローチが利用される（加藤, 2000）。アウトカム・スタディーに潜在する可能性があるリスクをマネジメントすることに関する明確な手法については報告されていないが、上述のリアル・オプション・アプローチを拡張することも検討に価するものと考えられる。一方、純然たる薬学関連システムからのアプローチによっても、このようなリスクを回避・低減できる可能性が示唆される。バイオックスの回収は 2004 年に起こったのであるが、Horton (2004) は、「少なくとも 2000 年（メルク社による市場からの回収に先立つこと 4 年）には、メタアナリシス（複数の臨床試験結果を用いる統合解析手法）によって、心血管系リスクが明らかであった」、と指摘している。どのような解析手法を使用するかは別としても、長期服用の可能性があり、上市前の臨床試験ではアウトカムが結論できない医薬候補品の安全性を適切に評価・予測するためには、既存の評価システムでは不十分である可能性がある。Fontanarosa ら（2004）によれば、1992 年処方箋薬ユーザーフィー法（製薬企業に負担金を課することによって、FDA の予算を増大させた法律）の採択以来、標準的な（優先審査を受けない）医薬品の審査期間（中央値）は 1993 年の 27 ヶ月から 2001 年の 14 ヶ月までに短縮した。しかし、承認後の医薬品のリコールが 1993～1996 年の 1.56%から、1997～2001 年の 5.35%にまで増加してお

り、早期承認による不可避な帰結である可能性が否定できない。製薬企業は、負担金という資金的な課題に対応するのみでなく、早期承認に伴う規制当局によるレビュー・レベルの低下リスクへの対処も必要であった可能性がある。日本の規制当局の場合、FDA と比較してオーダー違いに少数の人材しか擁していないこともあり、製薬企業自身で医薬候補品の安全性を適切に評価・予測するシステム構築が必要である。

#### 4.2.2 医薬品売上高に影響する要因の探索

医薬の研究開発における企業側から考えた場合の最終成果の1つとして、研究開発活動が最終的な売上げに影響を与えているかどうかを把握することは、研究開発への投資の際、何らかの指針を与えることが期待される。そこで、世界売上げ10億ドル以上の医薬品（ブロックバスターと称される）に関して、売上げに対してその共変量となる可能性のある要因の探索を試みた。

解析対象としたのは2003年度の世界売上げ（国際医薬品情報,2004）で10億ドル以上の医薬品61品目（全70品目の内で、erythropoietin、interferon、granulocyte-colony stimulating factor（G-CSF）、insulinといったバイオプロダクト9品目は複数企業が類似した製品を開発しており、研究成果の企業区分が困難であるため除いた）、共変量候補としては製薬企業の全売上げ、疾患領域、米国承認からの経過年数、研究実績（2003年までに発表されてPubMedに登録された全論文数、有効性に関する論文数、エビデンスあるいはアウトカムに関する論文数）を設定した。この際、報告（国際医薬品情報2004）における疾患領域の分類が、計28領域と細分化されており、限られた被説明変数のデータ量に対して多過ぎると考えられるために、幾つかの類似した疾患領域を併合することで、疾患領域を計9領域に削減した（高脂血症＋高血圧、統合失調症＋鬱病＋不眠症＋アルツハイマー＋偏頭痛、抗潰瘍剤、喘息、リウマチ＋関節炎＋アレルギー＋移植拒絶反応、がん＋抗腫瘍剤＋骨髄性白血病、抗生物質＋合成抗菌剤＋抗菌剤、糖尿病、その他）。また、医薬品も一般の製品・サービスと同様に市場に出たからの製品ライフサイクルが想定されるが、この解析においては医薬品の世界市場の49%（2003年度のIMS Health社による調査データ）を占める最大市場である米国での承認年からの経過年数を用いることで製品ライフサイクルの影響を把握することを試みた。研究実績としては、全論文数とともに、医療従事者へのポジティブな情報提供としての活用が考えられる有効性に関する論文、第1項でその重要性を説明した真のエンドポイントを用いたエビデンス及びアウトカムを検証する大規模臨床試験の実施が、医薬品の売上げに貢献しているかどうかを調べるためにエビデンスあるいはアウトカムに関する論文数についても共変量候補とした。

共変量の探索的解析方法としては、一般化加法モデル（GAM： general additive modeling）を S-plus 上で実行した。被説明変数（ここでは各医薬品の 2003 年度世界売上げ）における変動を説明するのに最も適切な説明変数（つまり共変量）の組合せを見つけるために、GAM は用いられた。説明変数のモデルの組み合わせを段階的に試みることによって実行され、モデルの区別は赤池の情報量基準（AIC： Akaike's Information criterion）の比較にてなされた。各説明変数に対して、例えば“ 含まない ”、“ 線形モデル ”そして“ 非線形モデル ”というように、可能性のあるモデルの階層が決められた。各共変量に対する各ステップにおいて、階層中でのモデルの up and down が試みられ、AIC 統計量を最も減少させたモデルが次のステップに残り、AIC をそれ以上どのモデルも減少させない時に、検索は終了した（Chambers & Hastie, 1995）。

GAM によって共変量を検索した解析出力を図 4.13 に示す。共変量を全く含まない場合（Y 軸において“1”で示されている）よりも小さな AIC を示す共変量の組合せは全売上げ（線形）のみを含んだ場合であった。一般的に、回帰モデル分析は外れ値の影響を受け易いことから、全売上げに対する残差を検討したところ、図 4.14 右上に“1”で表現されている世界最大の製薬企業であるファイザー社のリピトール（全医薬品で最大の売上げ）が解析に大きな影響を与えていることが明らかとなった。更に、個々のデータの有無が解析結果に与える影響を検討するため、Cooks distance vs. leverage のプロットを作成、図 4.15 に示した。Cooks distance は、あるデータ・ポイントが有する影響、つまり、そのデータ・ポイントが解析から除外された場合あてはめ結果がどの程度変わるかを示す計量値で、高い数値は高度な影響を示している。一方、leverage は得られたあてはめ結果の確度に対してデータ・ポイントがどのように影響するかを示す計量値で、高い数値は高度な leverage を示している。高い leverage であるデータ・ポイントは、影響を及ぼさないことが必要であり、逆もまた同じである。よって、Cooks distance 及び leverage の両値について高い値を持つポイントは、あてはめ結果に対して非常に重要である（Hastie & Tibshirani, 1990; Davison & Snell, 1991）。図 4.15 右上に示すように、“1”で表現されているファイザー社のリピトールのみが高い Cooks distance 及び leverage の値を示しており、他のデータはほとんど影響を与えていないことが明らかとなった。

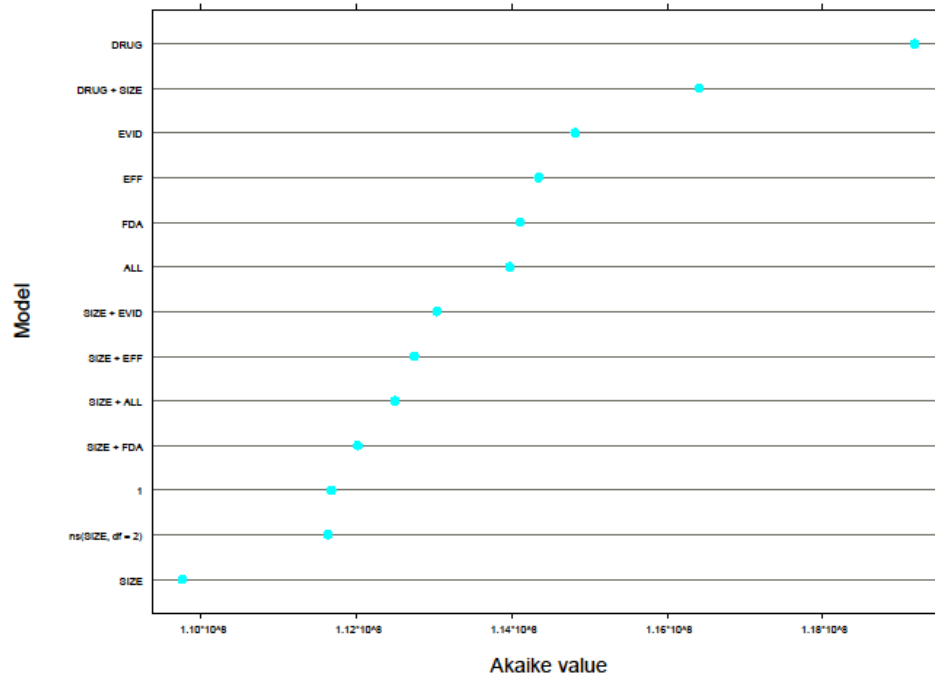


図 4.13 GAM 解析の AIC プロット

GAM で検討したモデル（DRUG：疾患領域、SIZE：全売上げ、ALL：全論文数、EFF：有効性に関する論文数、EVID：エビデンス及びアウトカムに関する論文数、FDA：米国承認からの経過年数）が Y 軸上、相当する AIC 値が x 軸上示される。

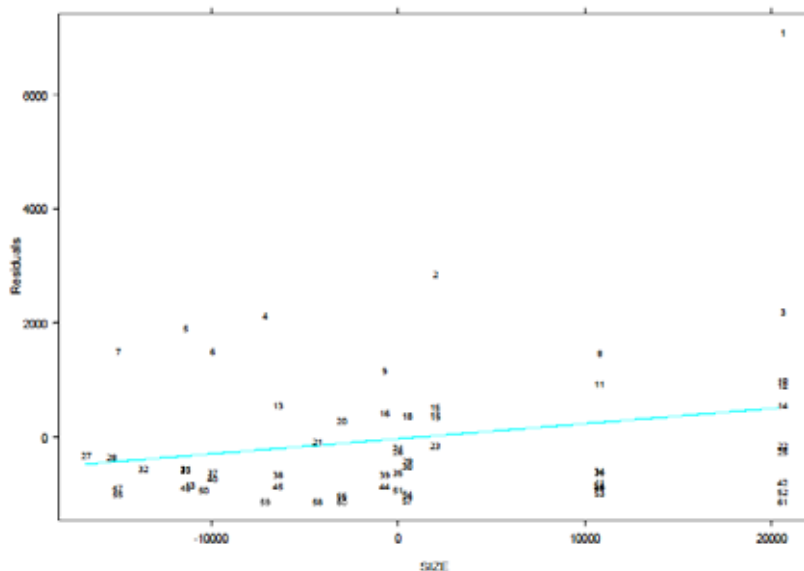


図 4.14 GAM 解析における残差

全売上げが x 軸上に、相当する残差が Y 軸上に示される。

図中の数字は個々の医薬品を示し、売上げに応じての降順となっている。

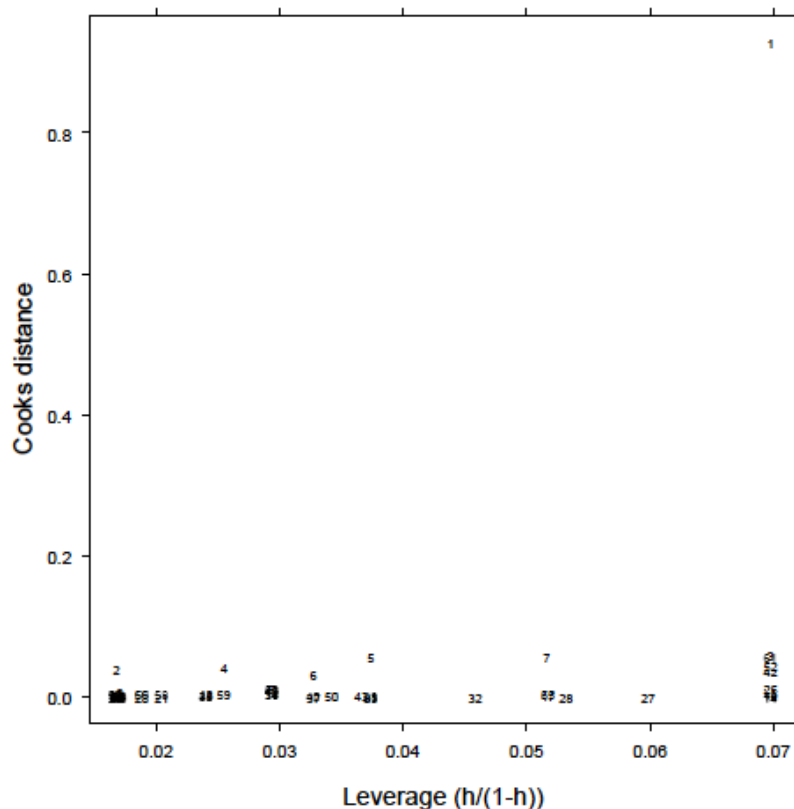


図 4.15 Cook's distance vs. leverage のプロット

図中の数字は個々の医薬品を示し、売上げに応じての降順となっている。

今回の検討によっては、個々の医薬品の売上げに影響する要因を抽出することができなかった。このような結果となった原因としては、①解析対象としたデータが 2003 年度の世界売上げで 10 億ドル以上の医薬品 61 個であり真のモデルを特定するには情報量が少ない、②今回検討した共変量以外に重要な要因が存在する、あるいは、③個々の医薬品の売上げを決定する要因はケース・バイ・ケースであり一般則が本質的に存在しない等が考えられた。また、エビデンスあるいはアウトカムに関する論文数も、他の要因候補と同様に、医薬品の売上高への影響は認められず、エビデンスあるいはアウトカムを検証する試験の重要性を主張する根拠の 1 つとして示すことはできなかった。上に挙げた①～③以外の原因としては、エビデンスあるいはアウトカムに関する論文の質に起因する可能性も残る。重要な臨床的ベネフィットが明らかにされれば、その結果を利用して強力なプロモーションが可能となり、売上高増につながるものと考えられる。各々の論文の質を定量的に評価することは困難であるが、被引用回数による重み付けによるアプローチなどを試みる価値はあるものと考えられた。



## 第5章 結論と含意

この章では、これまで行ってきた調査研究の結論を総括し、理論的及び実践的な含意を提示する。また、先行研究により明らかとなっている事柄との整合性についても併せて示す。

### 5.1 結論

本研究の目的を確認する。目的は、以下の様に設定した。

目的： 医薬品の研究開発による成果としての学術論文を適切な用語を用いて抽出することにより、科学技術トレンドを明らかにすることで、製薬企業における研究開発戦略への示唆を得る。

本研究では、科学計量学的アプローチ、具体的には、データベースとしては PubMed を使用し、医薬品の各研究開発プロセス及び活動を表現する典型的なキーワードで学術論文数を検索した。次に、明らかとなった科学技術トレンドが実際の医薬品の研究開発に与えた影響を研究開発プロセスとともに示した。結論を以下に示す。

・ 医薬品の研究開発プロセスへの注力度の増加率は一様ではなく、①シミュレーション：より早期の段階で開発可能性を見極める、②エビデンスあるいはアウトカム：医療現場において真の有用性を評価する、というキーワードで示されるプロセスが経年的に強化されてきていた。

現在の創薬において研究開発が重要であり、研究開発費の対売上高比率の上昇から明らかなようにリソースの傾斜配分が行われてきているが、各研究開発プロセスの重要度は一様ではなく変化してきている。研究開発効率（テーマの成功確率）の向上、市場における評価が必要な医薬品に特徴的な上市後の研究開発を通じた売上高増加を目的に、限られたリソースの集中が行われた結果と考えられる。

・ 研究開発プロセスは固定されたものでなく、研究開発効率（テーマの成功確率）の向上を図るために、進化してきている。

研究開発効率（テーマの成功確率）の向上を図るには、各研究プロセスで得られたデータの適否を判断するのみでは不十分であり、既存データを元に以降のプロセスで得られるデータをシミュレーション、承認が得られ市場が獲得できる可能性を評価する必要がある。医薬品の研究開発過程で中止となるには幾つもの原因が考えられるが、1990 年までの開発テーマで最も多い原因であった薬物動態における問題の比率は、探索段階における非臨床試験で適切な薬物動態特性を有する候補品を選択することによって 2000 年には約 1/4 に低下していた。しかしながら、有効性及び安全性のシミュレーションは十分に実施されておらず、研究開発効率の更なる向上のためには、より精度の高いシミュレーションを可能にする理論及び技術の開発、導入が必要である。

## 5.2 理論的含意

製薬企業における研究開発プロセスにおけるマネジメントあるいは組織能力に関する先行研究によって、不確実性が高くその成功確率が低い多産多死型の研究開発においては、研究開発の過程における「go or no-go の意思決定の能力」及び臨床試験を実行する際に必要となる詳細な計画書を作成するための「プロトコール・デザイン能力」が重要な組織能力であることが指摘されていた（桑嶋, 1998,1999）。「go or no-go の意思決定」をするためには、各研究プロセスで得られたデータの適否を判断するのみでは不十分であり、既存データを元に以降のプロセスで得られるデータをシミュレーション、承認が得られ市場が獲得できる可能性を評価する必要があるが、より早期の段階で開発可能性を見極めるためのシミュレーションが科学技術トレンドの一つであることが今回の研究によって明らかとなった。また、「プロトコール・デザイン能力」中で最も重要である検証すべきエンドポイントについても、エビデンス及びアウトカムといった真のエンドポイントの検証が重要視されてきていることが明らかとなり、先行研究で提唱されている内容と類似する結果が得られた。先行研究との大きな相違は、先行研究では限られた数のインタビューから、定量的な検討を十分に行うことなく必要な組織能力を導き出していたこともあり、主観的な示唆であることが否めなかったが、本研究では科学計量学的アプローチを採用していたことから、体系的研究による結論を提示可能となり、先行研究で示唆された内容を検証することが出来た点である。また、組織能力と研究開発効率との関係についても、先行研究では企業間の相違から推論するにとどまっていたが（桑嶋, 1999）、本研究では、研究開発プロセスの進化（＝組織能力の向上）に伴って開発中止となるリスクを削減することが可能となっていることを示した。以上、先行研究で示唆されていた製薬企業における研究開発

プロセスで重要な組織能力を科学計量学的アプローチで確認することが可能であることを示したのが、本研究における重要な理論的含意である。

### 5.3 実践的含意

本研究において、医薬品の研究開発による成果としての学術論文を適切な用語を用いて抽出することにより、科学技術トレンドを明らかにすることで、製薬企業における研究開発戦略への示唆を得ることを目的にした。結論としては、「医薬品の研究開発プロセスへの注力度の増加率は一様ではなく、①シミュレーション：より早期の段階で開発可能性を見極める、②エビデンスあるいはアウトカム：医療現場において真の有用性を評価する、というキーワードで示されるプロセスが経年的に強化されてきた」ということと、「研究開発プロセスは固定されたものでなく、研究開発効率（テーマの成功確率）の向上を図るために、進化してきている」ということであった。実際の医薬品の研究開発においては、開発候補品の特性に影響されるのは当然のこと、各製薬企業が置かれた文脈に依存することから、個別に戦略策定・遂行が求められるのは言うまでもない。しかし、今回の研究調査から明らかになった事柄から製薬企業における研究開発戦略への幾つかの示唆を得ることは出来たと考えられ、これをまとめて以下に示すことで実践的含意とする。

- ・スペシャリティファーマ（得意分野において国際的にも一定の評価を得る新薬開発企業）では、限られたリソースの有効活用が死活問題であり、研究開発効率向上のために、精度の高いシミュレーションを可能にする理論及び技術の開発、導入が必要となる。薬物動態のシミュレーションと異なり、疾患特異性が高い有効性に関するシミュレーション技術への注力によって他社との差別化につながる可能性がある。また、長期投与時の安全性データのシミュレーションには、網羅性が必要となることから、要求される技術水準が高く、リスクを低下させるためには膨大なリソースが必要となる。利用可能なリソースが限られているスペシャリティファーマは、承認申請までのデータで真のエンドポイントと安全性を確認できる治療薬の開発に傾斜することが望ましいと考えられ、適切なポートフォリオ・マネジメントの実施が必要である。

- ・メガファーマ（世界的に通用する医薬品を数多く有し、世界市場で一定の地位を獲得する総合的な新薬開発企業）では、エビデンスあるいはアウトカムを確認するための試験実施に伴うリスクに対処するために、医薬候補品の安全性を適切に評

価・予測するシステム構築、評価・予測精度改善及び企業経営（資金調達、CSR 等）の観点からのリスク・マネジメントを高度化させる必要がある。

## 5.4 残された課題

本研究では、医薬品の研究開発による成果としての学術論文を適切な用語を用いて抽出することにより、科学技術トレンドを明らかにしたが、本研究における残された課題は研究手法の一般化可能性である。医薬関連分野においては、大規模、且つ信頼性が高い PubMed というデータベースの利用が可能であったが、他の分野で利用可能なデータベースに同様に高いレベルでの信頼性が確保可能であるかについての十分な証左は得ていない。また、医薬関連分野でのキーワード検索であっても、今回検討したような典型的な用語でない場合、得られた結果が真に科学技術トレンドを示しているかどうかについて、当該分野における専門知識・経験を有する識者のレビューが必須である。特に、エマージング・テクノロジーに対する評価は困難であり、科学技術トレンドとしての把握は妥当であっても、研究開発プロセスへの貢献度を測ることは困難である。実際、ゲノミクス関連の研究論文数はエビデンスあるいはアウトカムに関連する論文と同等以上に増加しているが、現時点での研究開発効率への寄与について評価する段階ではなく、今後の進展を待たなければならない。しかしながら、いつの時点でどのようなゲノミクス関連の研究に参画すべきかを判断することは、研究開発に責務を有するマネジャーに課せられた課題の一つであり、ゲノミクス関連科学技術の進歩に対しての不断の配慮が必要である。同様に注目される他の理論・技術についても継続的な検討が必要であり、研究開発プロセスの進化につながる組織能力の改革・改善に向けての導入を適切な時点で遂行することが求められる。

## 参考文献

Allen TJ (1977). Managing the flow of technology: Technology transfer and the dissemination of technological information within the R & D organization. Cambridge. MIT Press, MA.

Amidon GL, Ennernas HL, Shah VP and Crison JR (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res*, 12: 413-420.

Bierly P and Chakrabarti A (1996). Generic knowledge strategies in the U.S. Pharmaceutical industry. *Strategic Management Journal*, 17: 123-135.

Bonate PL (2001). A brief introduction to Monte Carlo Simulation. *Clin Pharmacokin*, 40: 15-22.

Boxenbaum H (1980). Interspecies variation in liver weight, hepatic blood flow, and antipyrine intrinsic clearance: Extrapolation of data to benzodiazepines and phenytoin. *J Pharmacokin Biopharm*, 8: 165-176.

Boxenbaum H and Rowland M (1980). Interspecies pharmacokinetic scaling and the Dedrick plots. *Am J Physiol*, 245: R768-775.

Burman CF, Hamren B and Olsson P (2005). Modelling and simulation to improve decision-making in clinical development. *Pharmaceut Statist*, 4: 47-58.

Butina D, Segall MD and Frankcombe K (2002). Predicting ADME properties in silico: methods and models. *Drug Discov Today*, 7: S83-S88.

Chambers JM and Hastie TJ (1993). Statistical models in S. Chapman & Hall, London.

Clark KB and Fujimoto T (1991). Product development performance: Strategy, organization, and management in the world auto industry. Harvard Business School Press, Boston, MA.

Cockburn I and Henderson R (1994). Measuring competence? Exploring firm effects in the pharmaceutical research. *Strategic Management Journal*, 15: 63-84.

Cooper RG (1979a). Identifying industrial new product success: Project NewPod. *Industrial Marketing Management*, 8: 124-135.

Cooper RG (1979b). The dimensions of industrial new product success and failure. *Journal of Marketing*, 43: 93-103.

Cooper RG (1983). A process model for industrial new product development. *IEEE Transactions on Engineering Management*, 30: 2-11.

Cooper RG (1990). Stage-gate systems: A new tool for managing new product (conceptual and operational model). *Business Horizons*, 33: 44-54.

Cooper RG (2000). Product innovation and technology strategy. *Research Technology Management*, 43: 38-41.

Cusumano MA and Selby RW (1995). *Microsoft secrets*. Free Press, New York.

Danzon PM, Nocholson S and Pereira NS (2005). Productivity in pharmaceutical-biotechnology R&D: the role of experience and alliances. *J Health Economics*, 24: 317-339.

Davison AC and Snell EJ (1991). Residuals and diagnostics. In D. V. Hinkley, N. Reid, and E. J. Snell, editors, *Statistical theory and modelling: In honor of Sir David Cox*. Chapman & Hall, London.

Dedrick RL, Bischoff KB and Zaharko DS (1970). Interspecies correlation of plasma concentration history of methotrexate. *Cancer Chemother*, 52: 95-101.

Derendorf H, Lesko LJ, Chaikin P, Colburn WA, Lee P, Miller R, Powell R, Rhodes G, Stanski D and Venitz J (2000). Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug research and development. *J Clin Pharmacol*, 40: 1399-1418.

Denrell J (2005). Selection bias and the perils of benchmarking. *Diamond Harvard Business Review*, July: 88-95.

Drews J (2003). Strategic trends in the drug industry. *Discov Today*, 8: 411-420.

Evidence-based medicine Working Group (1992). Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA, 268: 2420-2425.

Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research(CDER), center for biologics evaluation and research (CBER) (2003). Guidance for Industry. Exposure-response relationships-study design, data analysis, and regulatory applications.

藤本隆宏, 安本雅典 (2000). 「成功する製品開発-産業間比較の視点-」 有斐閣.

Fontanarosa PB, Rennie D, DeAngelis CD (2004). Postmarketing surveillance. Lack of vigilance, lack of trust (Editorial). JAMA, 292: 2647-2650.

藤垣裕子、平川秀幸、富澤宏之、調雅麻佐志、林隆之、牧野淳一郎 (2004). 「研究評価・科学論のための科学計量学入門」、丸善株式会社

Guyatt GH (1991). Evidence-based medicine. ACP Journal Club, 114: A16.

Hale M, Gillespie WR, Gupta SK, Tuk B and Holford NH (1996). Clinical trial simulation: streamlining your drug development process. Applied Clinical Trials, 5: 35-40.

花野学, 澤田康文 (1981). 「薬物体内動態の予測への試み-動物からヒト、正常から病態-」 日本薬剤師会雑誌, 33: 683-693.

Hastie TJ and Tibshirani RJ (1990). Generalized additive models. Chapman and Hall, New York.

Henderson R and Cockburn I (1994). Measuring competence? Exploring firm effects in the pharmaceutical research. Strategic Management J, 15: 63-84.

Hochhaus G, Barrett JS and Derendorf H (2000). Evolution of pharmacokinetics and pharmacokinetic/dynamic correlations during the 20<sup>th</sup> century. J Clin Pharmacol, 40: 908-917.

Holford NHG, Kimko HC, Monteleone JPR and Peck CC (2000). Simulation of clinical trials. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 40: 209-234.

本庄裕司, 羽田尚子(1998). 「DEA を用いた製薬企業の研究開発活動の評価」研究 開発 計画, 13: 96-105.

Horton R (2004). Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA (Comment). *Lancet*, 364: 1995-1996.

Iansiti M (1995a). Technology integration: Managing technological evolution in a complex environment. *Research Policy*, 24: 521-542.

Iansiti M (1995b). Technology development and integration: An empirical study of the interaction between applied science and product development. *IEEE Transactions on Engineering Management*, 42: 259-269.

Imai K, Nonaka I and Takeuchi H (1985). Managing the new product development process: How the Japanese companies learn and unlearn. In Clark KB, Hayes RH and Lorenz C (Eds.). *The uneasy alliance* (pp.337-375). Boston: Harvard Business School Press.

市川智光 (2004). 「研究開発のボトルネック解消法 (第 1 回) ボトルネックを見いだす」日経バイオビジネス, 11 月号: 100-103.

Ito K, Iwatsubo T, Kanamitsu S, Ueda K, Suzuki H and Sugiyama Y (1998). Prediction of pharmacokinetic alterations caused by drug-drug interactions: Metabolic interaction in the liver. *Pharmacol Rev*, 50: 387-411.

Ito K, Brown HS and Houston JB (2004). Database analyses for the prediction of in vivo drug-drug interactions from in vitro data. *Br J Clin Pharmacol*, 57: 473-486.

Iwatsubo T, Hirota N, Ooie T, Suzuki H, Shimada N, Chiba K, Ishizaki T, Green CE and Kennedy T (2000). Managing the drug discovery/development interface. *Drug Discov Today*, 5: 409-414.

Julious SA and Swank DJ (2005). Moving statistics beyond the individual clinical trial: applying decision science to optimize a clinical development plan. *Pharmaceut Statist*, 4: 37-46.

加藤俊春 (2000). 「リアル・オプション・アプローチの実態と効果」、ダイヤモンド・ハーバード・ビジネス、August-September: 86-95.



Kimko HC, Reece SSB, Holford NHG and Peck CC (2000). Prediction of the outcome of a phase 3 clinical trial of an antischizophrenic agent (quetiapine fumarate) by simulation with a population pharmacokinetic and pharmacodynamic model. Clin Pharmacol Ther, 68: 568-577.

国際医薬品情報 (2003). 「R&D 投資効率の向上には何が必要か MOT の重要性を示唆する企業間格差」 740: 3-8.

国際医薬品情報 (2004). 「03 年度世界の医療用医薬品売上高ランキング」 771: 17-20.

Kola I and Landis J (2004). Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? Nat Rev Drug Discov, 3: 711-715.

Koller WC and Tse W (2004). Unmet medical needs in Parkinson's disease. Neurology, 62: S1-S8.

厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第 1831 号(平成 12 年 12 月 27 日). 「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインの改正について」

桑嶋健一 (1998). 「医薬品産業における効果的な研究開発マネジメント-新薬開発の事例分析を通して-」 研究技術計画, 13: 166-181.

桑嶋健一 (1999). 「医薬品の研究開発プロセスにおける組織能力」 組織科学, 33: 88-104.

桑嶋健一 (2001). 「医薬品産業の製品開発プロセスの特徴とマネジメント」 国際医薬品情報, 695: 3-9.

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN (1998) . Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA, 279:1200-1205.

Levy G (1966). Kinetics of pharmacologic effects. Clin Pharmacol Ther, 7: 362-372.

Lin J, Sahakian DC, de Morais SM, Xu JJ, Polzer RJ, Winter SM (2003). The role of absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity in drug discovery. Curr Top Med Chem, 3: 1125-1154.

Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW and Feeney PJ (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development setting. *Adv Drug Del Rev*, 23: 3-25.

Lipinski CA (2000). Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J Pharm Tox Meth*, 44: 235-249.

MacDonald BR and Gowen M (2001). Emerging therapies in osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 15: 483-496.

Maidique MA and Zirger BJ (1984). A study of success and failure in product innovation: The case of the U.S. electronics industry. *IEEE Transactions on Engineering Management*, 31: 192-203.

Maidique MA and Zirger BJ (1985). The new product learning cycle. *Research policy*, 14: 299-313.

牧野俊猛 (2004). 「ポートフォリオ・マネジメント：事業価値の最大化」 *PHARM STAGE*, 4: 10-17.

Manitpisitkul P and White RE (2004). Whatever happened to cassette-dosing pharmacokinetics? *Drug Discov Today*, 9: 652-658.

森下芳和, 川上裕 (2005). 「新薬の創出を左右する要因～インタビュー調査「技術革新が医薬品開発に与える影響」より～」 *政策研ニュース*, No.16: 1-3.

Mullin R (2004). Drug discovery as high-throughput screening draws fire, researchers leverage science to put automation into perspective. *Chem Eng News*, 82: 23-32.

Myers S and Marquis DG (1969). *Successful industrial innovations*. (NSF 69-71), Washington, DC: National Science Foundation.

Nestorov I, Graham G, Duffull S, Aarons L, Fuseau E and Coates P (2001). Modeling and simulation for clinical trial design involving a categorical response: a phase II case study with naratriptan. *Pharm Res*, 18: 1210-1219.

日本クリニカル・エビデンス編集委員会 (2002). 「クリニカル・エビデンス日本語版 2002-2003」 日経 BP 社

日本製薬工業協会 (2005)、「DATA BOOK 2005」医薬出版センター

Nonaka I, Takeuchi H (1995). The knowledge creating company: How Japanese companies create the dynamics of innovation. Oxford University Press.

Ogawa S (1998). Does sticky information affect the locus of innovation?: Evidence from the Japanese convenience-store industry. Research Policy, 26: 777-790.

緒方宏康 (2004).「医薬品開発における臨床薬物動態試験の理論と実践」丸善株式会社

Omta SWF, Bouter LM and van Engelen (1994). Managing industrial pharmaceutical R&D. A comparative study of management control and innovative effectiveness in European and Anglo-American companies. R&D Management, 24: 303-315.

Pisano GP (1994). Knowledge, integration and the locus of learning: An empirical analysis of process development. Strategic Management Journal, 15: 85-100.

Prentis RA, Lis Y and Walker SR (1988). Pharmaceutical innovation by the seven UK-owned pharmaceutical companies (1964-1985). Br J Clin Pharmacol, 25: 387-396.

Rothwell R, Freeman C, Horlsey A, Jervis VTP, Robertson AB and Townsend J (1974). SAPPHO updated: Project SAPPHO Phase II. Research Policy, 3: 258-291.

佐藤博章 (2004).「事例を踏まえたポートフォリオマネジメント-経営プロセスとの一体化-」PHARM STAGE, 4 : 18-23.

澤田康文 (2001a).「育薬の提言-薬剤師業務の新しい定義」調剤と情報, 7: 1779.

澤田康文 (2001b).「薬学と社会 -薬を作って、使って、育てる-」じほう

Selick HE, Beresford AP and Tarbit MH (2002). The emerging importance of predictive ADME simulation in drug discovery, 7: 109-116.

Sackett DL (1989). Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest, 95: 2S-4S.

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB and Richardson WS (1996). Evidence based medicine: what it is and what it isn't. Br Med J, 312: 71-72.

菅原琢磨 (1999) 「日本製薬企業における R&D 効率性の検証-特許クレームによる特許件数の性格別データ分析-」 ビジネスレビュー, 47: 51-63.

武本浩 (2005). 「ハイスループットスクリーニングの登場で探索研究はどう変わったか」 ファルマシア, 41: 129-133.

Takeuchi H and Nonaka I (1986). The new product development game: Harvard Business Review, (January-February): 137-146.

The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators (1989). Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Eng J Med, 321: 406-412.

Thomke S and Fujimoto T (2000). The effect of “front-loading” problem-solving on product development performance. J Product Innovation Management, 17:128-142.

Utterback JM (1974). Innovation in industry and diffusion of technology. Science, 183: 658-662.

van de Waterbeemd H and Gifford E (2003). ADMET in silico modeling: towards prediction paradise? Nat Rev Drug Discov, 2: 192-204.

von Hippel E (1976). The dominant role of users in the scientific instrument innovation process. Research Policy, 5: 212-239.

von Hippel E (1988). Successful industrial products from customer ideas: Presentation of a new customer-active paradigm with evidence and implications. Journal of Marketing, 42: 39-49.

Voss CA (1985). The role of user in the development of application. Journal of Product Innovation Management, 2: 113-121.

渡部烈 (1999). 「ソリブジンと 5-フルオロウラシル系抗癌薬による致死的相互作用(ソリブジン薬害)」 総合臨牀, 48: 1451-1455.

矢吹博隆, 森澤篤 (2004). 「グローバルおよび国内製薬企業の研究開發生産性の現状」 国際医薬品情報, 779: 3-8.

山川浩司, 岩沢義郎, 金岡 祐一(1998). 「メディシナルケミストリー第4版」 講談社

山田武 (2001). 「医薬品開発における期間と費用-新薬開発実態に基づく分析-」 医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ, No.8.

山崎恒義 (1991). 「創薬の発想と戦略」『薬の開発-戦略と手順』ファルマシアレビュー編集委員会編 日本薬学会、1-13.

矢野経済研究所 (2003). 「製薬市場の10年展望 2003年版」

湯田浩太郎 (2004). 「薬理活性、ADME、毒性、物性の同時評価-インシリコスクリーニングとドラッグデザイン-」 ファルマシア, 40: 719-723.

Zirger BJ and Maidique MA (1990). A model of new product development : An empirical test. Management Science, 36: 867-883.

# 謝辞

本研究を修士論文としてまとめるにあたり、多くの方に多大なご支援を賜りました。

主指導教官である近藤修司教授には、研究に関して様々なご指導、ご鞭撻を賜りました。深謝いたします。

亀岡秋男教授、井川康夫教授、遠山亮子助教授には、本研究及び副テーマに関する有益なご意見、ご助言を頂きました。心から感謝いたしております。

MOT コースに在籍する皆様には、常日頃から研究に関する助言や議論を重ねていただき、心よりお礼申し上げます。また、東京サテライト・キャンパス事務局の皆様には、研究以外の面でも大変お世話になりました。充実した学生生活が過ごせましたことに、心から感謝しております。