

Title	医薬品産業における効果的な研究開発マネジメント
Author(s)	桑嶋, 健一
Citation	年次学術大会講演要旨集, 12: 192-197
Issue Date	1997-09-26
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/5621
Rights	本著作物は研究・技術計画学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Science Policy and Research Management.
Description	一般論文

○桑嶋健一（東大経済）

1.はじめに

本報告の目的は、事例分析を通して医薬品産業における効果的な研究開発マネジメントの方向性を探ることである。医薬品産業は、研究開発の成果がそのまま業績に反映されるといっても過言でないほど研究開発の重要性が高い産業であることから、これまでも、研究開発や製品開発をテーマとした研究は数多く行われてきている（e.g., Graves & Langowis, 1993; Grobowski & Vernon, 1994; Henderson & Cockburn, 1996; Omta, Bouter & van Engelen, 1994）。これらの既存研究の多くは、主に、投資と業績という研究開発のインプットとアウトプットにのみ注目して投資の効率性や企業戦略について議論したものであり、研究開発のプロセスにまで踏み込んで議論したものはほとんどみられない。しかしながら、近年の経営学における研究成果からも明らかなように、研究開発のプロセスにおけるマネジメントもその成果に大きな影響を与えると考えられる（Clark & Fujimoto, 1991）。

したがって、本報告では、日本における画期的な新薬開発の詳細な事例分析を通して、医薬品産業における効果的な研究開発のパターンと、それに影響を与えるマネジメント上の要因の提示を試みる。

2. 医薬品の研究開発プロセス

一般に、医薬品の研究開発プロセスは「探索段階」「前臨床試験段階」「臨床試験段階」の3つの段階に分けられる。探索段階では、合成された化合物や天然物の中から活性のある物質（開発候補品）がスクリーニングされる。合成された物質が探索段階を経て次の段階へ進む確率はおおよそ1000分の1程度である。ここをクリアした物質が製品になる確率が約5分の1であるのと比較すると、探索段階は極めて不確実性の高い段階であるといえる。前臨床試験段階では、スクリーニングされた開発候補品に対して、主に動物を用いて、薬理、代謝、安全性などの各種試験が行われる。最後の臨床試験は、実際にヒトを用いて、候補品のテストが行われる段階である。

経営学的な観点からすれば、これらの全ての段階に新薬開発の成功に影響を与える何らかのノウハウがあると考えられる。さらに、それらのノウハウに加えて、工程開発や製剤化の技術なども重要であるといえる。効果的な研究開発のパターンを明確にするためには、これらの全ての要因を分析する必要があるが、ここでは主に探索段階に焦点を当てて議論をする。

3. 事例紹介－三共の「メバロチン」の事例－

(1) 概要

「メバロチン（一般名：プラバスタチン）」は、1989年に三共株式会社（以下、三共と略）から発売された高脂血症治療剤である。メバロチンは青カビの一種、*Penicillium citrinum*から抽出された化合物ML-236Bの類縁物質であるが、生体内のコレステロール合成反応に関与するHMG-CoA還元酵素の作用を阻害することによって血清コレステロール値を低下させる。血清コレステロールの増加は、動脈硬化症や高血圧症などの循環器系障害につながることから、メバロチンはこのような成人病に有効と評価され、さらに、既存薬に比べて少量で効果的に作用することから、上市以来、日本のみではなく世界中で用いられている。メバロチンの発売以来、三共の業績は、発売前の1988年の売上高が約3000億、営業利益率が10%であったのに対し、1996年には、売上高は約4000億円、営業利益率は21%と急上昇している。

(2) 組織と戦略

メバロチンの研究が始められた1960年代末、三共の研究所は、「中央研究所」「生産技術研究所」「農薬研究所」「発酵研究所」の4つの研究所から構成されていた。メバロチンの研究は、このうちの発酵研究所で行われた。発酵研究所は、微生物から有効な物質を探し出すことを目的として1969年に設立されたものである。

設立当時、発酵研究所には2つの研究グループがあった。一つは抗生物質の研究グループで、もう一つは非抗生物質の研究グループ（酵素阻害剤研究グループ）であった。前者はメジャーな研究グループであった。これは、抗生物質が当時の三共にとって戦略的に重要だったからである。それに対して後者はマイナーな研究グループであった。当時、マイナーな酵素阻害剤研究グループには3つの研究チームがあった。各チームは2～5人の研究員によって構成され、それぞれ2～3の研究テーマを扱っていた。各チームの研究者達は、活性のある物質を見つけるべく、世界中から集めた微生物に対してスクリーニング・テストを行っていた。そのような研究のなかから発見されたのがメバロチンである。以下では、その詳しい研究開発プロセスを見ていこう。

(3) 研究開発プロセス

①テーマの決定

1960年代後半、三共ではいくつかの研究テーマをもって研究を進めていたが、研究者は、企業レベルで決められた研究方針にしたがっていれば、基本的に自由に研究テーマを選ぶことができた。メバロチンの研究のきっかけは、後にメバロチンの研究チームのリーダーとなる遠藤氏（当時、主任研究員）が、コレステロールに興味を持ったことである。彼がコレステロールに興味を持ったのは、当時、コレステロールの生合成に関連してアメリカの研究者がノーベル賞をとったことと、彼がアメリカに留学した際に、アメリカで年間80万人もの人が心臓病で亡くなっていることを知り、その研究の重要性を感じたことであった。帰国後、当時日本ではコレステロールや動脈硬化に対する関心はそれほど高くなく、また、コレステロール低下剤の市場もそれほど大きくなかったが、遠藤氏はコレステロー

ル低下剤の研究に取り組むことにした。

②アプローチとスクリーニング系の決定

研究を始めるにあたり、まず遠藤氏は、学会誌、研究報告書、専門書などからコレステロールに関する情報を収集した。その結果、次のようなメカニズムが明らかとなった。すなわち、生体内のコレステロールは、食餌から吸収される「外因性コレステロール」と生体内で合成される「内因性コレステロール」で賄われている。人の場合、食餌から吸収されるコレステロール量は1日に0.3~0.5 g、生合成される量は1~1.2 gであるが、ほぼこれに見合う量が胆汁酸として体外に排泄されており、生体内のコレステロール量はほぼ一定に保たれている。

以上のことから、生体内のコレステロールを低下させるためには、①コレステロール吸収の阻害、②コレステロール生合成の阻害、③異化排泄の促進の3つの方法が考えられる。しかし、人間の場合、生体へのコレステロール供給の70%以上が生合成で賄われていることから、②の「生合成を阻害する薬効を持つもの」が新薬のターゲットとして注目された。以上のようなアプローチの決定に際しては、海外で行われていた実験報告などが参考にされた。このアプローチの決定に1年、さらに具体的なスクリーニング系の構築に1年が費やされた。

③スクリーニング・プロセス

1971年、遠藤氏は、新人の研究員と2人のアシスタントと共にスクリーニング・テストを開始した。約1年半の間に、およそ6000株の微生物の培養液を検索した結果、数種類のカビの培養液に強力なコレステロール合成阻害活性があることがわかり、そのうちの青カビの一種 *Penicillium citrinum* から、阻害物質として ML-236A,B,C の3種が単離された。この3つの物質のうち、最も活性が強かった ML-236B について X 線解析が行われ、1973年、その構造が決定された。

④開発候補品の決定に至るまで

1974年、中央研究所の動物試験の専門グループによって、ラットを用いての ML-236B の実験が開始された。しかしながら ML-236B は、in vitro (細胞片を用いた試験管内での実験) では強いコレステロール合成阻害作用を示したが、このラットを用いた in vivo (動物を用いた実験) では、コレステロールの低下はほとんどみられず、マウスでも試してみたが結果は同じであった。このため、動物試験のグループは、ML-236B の研究をあきらめた。

しかし、遠藤氏のグループはあきらめずに、専門外であったにもかかわらず、自ら動物試験を行って研究を続けた。2年間、ラットやマウスを用いて様々な実験を行ったが思うような結果は得られなかった。しかしながら1976年、遠藤氏たちは、動物種をかえることを思いついた。これは具体的には、遠藤氏が飲み屋で動物の毒性試験を専門に行う中央研究所の北野という研究員と話していたときに、その研究員が実験で使い終わった鶏で ML-236B を試してみたらどうかという話になったのであった。インフォーマルに譲ってもらった鶏に ML-236B を投与したところ、血清コレステロールが劇的に低下した(その後の研究で、ML-236B は薬効に明瞭な動物種差があることが明らかとなった)。

この鶏における実験の成功が、イヌやサルを用いた更なる実験への道をひらいた。

その後、ML-236Bの化学修飾物や微生物変換物などの多くの誘導体の中から、より優れた物質を求めて探索が行われた。その結果、1979年にイヌの尿中活性代謝物として見いだされたプラバスタチンが、その阻害活性の強さ及び臓器選択的阻害活性から開発候補品に選ばれた。

⑤ 前臨床試験、臨床試験と申請

プラバスタチンの前臨床試験は、1981年から中央研究所で行われた。前臨床試験の結果を受けて、1984年、東海大学の前病院長であった五島氏を中心に、全国の施設で臨床試験（フェーズ1試験）が開始された。1985年にフェーズ2試験、1986年にフェーズ3試験が行われ、1988年に厚生省に申請された。そして、1989年3月に製造承認を取得し、同年10月に「メバロチン」として発売された。

4. 事例分析－メバロチン開発の成功要因－

一般に、新薬開発の成否は偶然に左右される部分が多いことから「宝探し」のようなものといわれるが、メバロチンの場合もそのような面が多分にあった。メバロチンの開発プロジェクトの中心メンバーの一人であった辻田氏が「我々はたまたま良いものをもっており、そこからたまたま活性のある物質を見つけることができたことが最も大きな成功要因であった」と述べている。しかしながら、そのような幸運は単に偶然によるものだけではなく、三共や三共の研究者による経営的あるいは組織的な要因によってもたらされたものであると考えられる。

メバロチンの成功に影響を与えた主な要因として、次の4つが考えられる。第1点は、遠藤氏の研究チームが研究にねばり強く取り組んだことである。研究の過程で、遠藤氏らは数多くの困難に直面したが、あきらめることなく研究を続けた。例えば、前述したように、メバロチンの研究は中央研究所での動物試験の結果が良くなかったために中止されそうになった。その際、専門部門によって「不可」という結果を示されたにも関わらず、遠藤氏らは研究をあきらめず、専門外である動物試験を自ら行い、研究を続けた。そのようなねばり強い研究が最終的な成功に大きな影響を与えたといえるだろう。ただし、この点に関しては、遠藤氏らにそのような通常なら許されない研究を許容した「擁護者」（発酵研究所長）がいたことも重要なポイントとしてあげることができる。

第2点は、企業レベルで選んだ新薬研究のドメインが適切だったことである。メバロチンの研究を始めるに際して、三共では新薬の重要なオリジンの一つとして微生物に注目していた。これは、微生物がその成長過程で種々の代謝産物をつくり、細胞や酵素に様々な影響を及ぼすからである。そして三共は、新薬の研究を行うに際し、「微生物から新薬を開発（発見）する」というテーマ（研究ドメイン）を設定し、発酵研究所を設立した。発酵研究所では、このドメインにしたがって、当時三共で戦略的に重要な研究テーマであった抗生物質の研究だけではなく、抗生物質以外の物質についても研究も行われ、このことがメバロチンの開発につながった。

第3点は、スクリーニング系が良かったことである。6000の菌株の中からのML-236Bの発見は、一見単なる偶然のようにも思える。しかしながら、ランダム・スクリーニングにより、数千の菌株の中から目的とするものを見つけたことは極めて難しいと考えられる。先に見たように、メバロチン

の研究においては、遠藤氏らは、スクリーニングを始めるに際し、コレステロールに関する情報を世界中から集め、ノン・ランダムなスクリーニング系を構築した。このことが目的とする活性の強い物質を見つける可能性を高めることにつながったものと考えられる。この点に関しては、様々なバックグラウンドを持った研究者（薬理学専攻、化学専攻、生物学専攻）の協働も、そのような発見確率の向上に影響を与えたと考えられる。というのは、そのような協働により、「スクリーニングの過程における様々な問題解決のアイデアが多く生まれた」（遠藤氏）からである。

第4点は、研究者たちに研究の自由度があったことである。メバロチン研究は三共のトップからの命令によって行われたのではなく、遠藤氏のコレステロールに対する個人的な興味から始まったものであった。そして研究過程においても、遠藤氏と研究チームのメンバーは自由に研究活動を行うことができた。このことが、研究者達のモチベーションや創造性発揮の促進につながり、最終的な製品開発の成功につながったと考えられる。この点に関しては、遠藤氏も「自由にやれたことがよかった」と述べている。このように医薬品の研究開発において研究の自由度が重要となるのは、個人レベルで行われる基礎的な研究が製品の本質的な性質に強く影響を与えるという、その研究開発の特徴と関係があると考えられる。

5. ディスカッション

上記のメバロチンの成功要因に基づいて、医薬品産業における効果的な研究開発に影響を与えるマネジメント上の要因として、以下の4点があげられる。

①研究開発プロセスにおける適切な“go or no-go”の基準設定

医薬品の研究開発には多額の費用がかかることから、見込みのない化合物に対しては、早めに開発をストップすることが必要となる。しかしながら、“ストップ”の決定は、R&D費を節約する一方で、成功のチャンスをつみとる可能性もある。前述したように、メバロチンの成功は、科学的な基準（活性の強さ）によって中止されそうになったにも関わらず、ねばり強く研究を続けたことによるものである。したがって、科学的基準や研究期間といった基準以外のもの（例えば化合物の新規性など）も考慮した、成功の可能性をつみとらないような基準設定が効果的な研究開発につながるかもしれない。

②研究者同士のコミュニケーション・情報収集

企業内外の研究者同士のコミュニケーションは、研究開発の過程で生じる様々な問題を解決するために必要な新たな知識（例えば、疾病に対するアプローチや研究手法など）を生み出す。メバロチンのケースにおいては、多様なバックグラウンドの人間から構成されていた遠藤氏の研究チーム内のコミュニケーション（スクリーニング・プロセスにおける問題解決に貢献）、遠藤氏と中央研究所の北野氏とのコミュニケーション（ML-236Bの試験に鶏を使うアイデアの源泉）、遠藤氏と外部の研究者とのコミュニケーションあるいはコレステロール合成に関する情報収集（スクリーニング系の構築に貢献）などがメバロチンの成功に影響を与える様々な知識を生み出す源泉となった。よって、新たな知識の獲得・創造をめざした多様なコミュニケーションの促進が、効果的な製品開発に影響を与えるかもしれない。

③企業レベルでのドメイン設定とその下での研究の自由度

前述したように医薬品の研究開発においては、研究者に自由度を与えることが研究開発の成否に影響を与える可能性がある。しかしながら、もちろんただ自由にやらせれば良いわけではない。企業としての大まかな研究方針は示す必要がある。したがって、自社の経営資源や戦略を踏まえた上で適切なドメインを設定し、その中で研究者に自由度を与えることが効果的な研究開発に結びつくかもしれない。

④過去の成功プロジェクトからの学習

前節で示したメバロチンの成功に影響を与えたと考えられる経営的・組織的要因は、事前に意図的に企業レベルでつくられたものばかりではなく、研究活動の過程で、三共の研究者の行動やそれに対する三共の対応の結果つくられていったものもある。前述したように、医薬品の研究開発における不確実性は極めて高く、成功の確率は極めて低い。そのような状況において成功確率を高め、効果的な研究開発を行うためには、事前には意図しなかったが結果的に成功に影響を与えたような要因を含めた過去のプロジェクトの成功要因を分析し（事後的合理性の分析）、それを次のプロジェクトに活かしていくことが重要となると考えられる。成果は明らかではないが、例えば三共では、メバロチンの成功体験を基にして、新たな意思決定の基準を設定している。

以上の議論は単一のケースに基づいたものであり、全ての新薬開発のケースに当てはまると言うことはできない。これを一般化するためにはより多くのデータとケースを集める必要がある。本事例分析を基にして定量分析を行い、ここでの議論を一般化することを今後の研究課題としたい。

【参考文献】

- Clark, Kim B. & Takahiro Fujimoto (1991) *Product Development Performance*. Harvard Business School Press, Boston.
- Graves, Samuel B. & Nan S. Langowitz (1993) "Innovative productivity and returns to scale in the pharmaceutical industry," *Strategic Management Journal*, 14, 593-605.
- Grobowski, Henry G. & John M. Vernon (1994) "Return to R&D on new drug introduction in the 1980s," *Journal of Health Economics*, 13, 383-406.
- Henderson, Rebecca & Iain Cockburn (1996) "Scale, scope, and spillovers: the determinants of research productivity in drug discovery," *RAND journal of Economics* 27(1), 32-59.
- Omta, S. W. F., L. M. Bouter & J. M. L. 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(4), 303-315.