

《研究ノート》

新製品開発における反復削減

——医薬品開発における外国臨床データの利用——

大 原 悟 務

- I はじめに
- II 製品開発スピードと品質の関係
- III 医薬品開発における外国臨床データの利用
- IV おわりに——今後の調査における課題——

I はじめに

1. 研究目的

今日の企業活動においては、製品開発のスピードと新製品の品質をトレードオフとして扱うのではなく、両立させることが求められている (Hargadon and Eisenhardt, 2000)。品質向上に関する技術的ノウハウが企業間で広く共有され、品質の持つ戦略的な意義が変わってきた。すなわち、品質向上の目的が、他社との差別化 (a point-of-difference) にあるのではなく、他社と同水準を維持すること (a point-of-parity) に移行しつつある (Lukas and Menon, 2004)。このような状況においては、開発スピードと品質の両立がより高い水準で求められているといえよう。

本稿では、既存プロジェクトの開発データを利用することで、新製品開発プロジェクトにおいて業務の反復を削減させ、開発スピード向上を図る方策の有効性を考察する。開発期間の短縮が重要課題の1つになっている医療用医薬品 (以下、医薬品) の開発に焦点を絞る。外国で先に実施された臨床試験データを新しい地域 (本稿では日本) の試験データとして利用することによる品質への影響を考えてみたい。

ただし、本稿は予備調査の段階に留まっている。品質に問題があると見なしうる品目を絞り込み、今後の調査対象品目として提示したい。また、開発スピードと品質の関係についての概念整理も試みる。したがって、理論面、調査面の双方において探索的な段階にある研究となっている。

2. 基本概念

本稿の基本概念である開発スピードと品質とを規定しておきたい。物体の運動に着目した場合、スピードは時間と距離によって示されることが多い。この用法になぞらえて

みると、開発プロセスの範囲と時間を組み合わせた概念が開発スピードとなる。開発プロセスをどの範囲で捉えるかがスピードを把握する鍵の1つとなる。本稿では、対象とする開発プロセスを臨床試験に限定したい¹。つまり、本稿での開発スピードは臨床試験に要する期間の長短で示されるものとする。

では、期間の長短については、どのように測定されるのであろうか。日数や月数といった客観的な数値で示されることもあれば、他の開発プロジェクトとの差に着目して示される場合もある²。

もう1つの基本概念である品質に関しては、試験データの再現性に注目したい。本稿では、外国で得られた臨床データを日本の臨床データとして利用した際の品質への影響を考察する。そこで、品質を外国の臨床データと日本の臨床データの差で捉えたい。つまり、先行して得られた外国臨床データと国内で得られた臨床データに差がなければ、品質が確保されているものとする。

データの取得時期に注目すると、医薬品の臨床データは、開発段階である臨床試験において得られるものと、市販後に得られるものと大きく分けられる。市販後段階では、当該医薬品はより多様な状況のもと、より多数の患者に使用されるため、開発段階では見出されなかった臨床データが得られることがある³。臨床データは次の4つに分けられる。

- ① 外国での臨床試験データ
- ② 外国での市販後データ
- ③ 日本での臨床試験データ
- ④ 日本での市販後データ

①のデータが先に得られていて、③のデータが①と同様の内容であることが見込まれば、③の試験を省くことが可能となり、開発スピード向上につながる。本稿では、③の試験の一部が省かれた品目において、④のデータで新たに品質に関わる問題が発現していないかどうかを確認したい。

データの内容に注目すると、臨床データは有効性（効き目）と安全性（毒性）の2つ

1 人を対象にした試験を指す。臨床試験は、健康成人を主たる対象にして安全性の確認を行う第Ⅰ相試験、実際の患者を対象に用法用量の探索を目的とする第Ⅱ相試験、多数の患者を対象に有効性と安全性を検証する第Ⅲ相試験に分けられることが多い。新医薬品の製造販売の承認を得るために行われる臨床試験は治験とも呼ばれる。臨床試験を実際に行うのは製薬会社から依頼を受けた医療機関である。製薬会社と医療機関の協働により臨床試験の実施が可能となる。

2 他のプロジェクトとの差については、主観的な表現で示される場合がある。

3 製薬会社は市販後に使用成績調査や別途計画された臨床試験を行う。市販後であっても開発が継続しているものと捉えることができ、市販後の調査も含めた試験は第Ⅳ相試験と呼ばれることもある。

に大きく分けられる。両者のバランスを考慮に入れ、医師や患者は当該製品の使用について意思決定を下すことになる。本稿では、安全性の情報に注目したい。つまり、外国臨床データでは見出されなかった副作用が日本での販売後に出現していないかどうかを確認した。安全性に限定したのは2つの理由がある。1つは、筆者がこれまで医薬品の安全性に問題意識を持ってきたからである。もう1つは、医薬品の選択において、副作用の程度がより重視されるようになってきたからである。有効性に優れた医薬品が乏しかった時代には、安全性よりも有効性が優先されることもあった。しかし、現在では、効き目のある医薬品が多く供給されるようになり、安全性の高さが医薬品選択の基準になっているとの指摘がある（Greener, 2005）。こうした傾向も念頭に置き、本稿では安全性に関する臨床データの差に着目する。

さて、本稿の構成は次のようになっている。第2章では、製品開発論における開発スピード研究の一部を紹介しながら、開発スピードと品質の関係がどのように論じられるかを検討する。この章のまとめとして、医薬品開発スピードと品質との関係について、本稿での捉え方を示す。第3章では、臨床試験の短縮に有効である方策をあげた後、それぞれの方策において、開発期間が短くなる仕組み、論理を確認する。その後で、開発スピード向上に有効であり、実績が重ねられつつある外国臨床データの日本での利用が医薬品の安全性に与える影響を考察する。外国臨床データを利用して製造販売の承認を受けた品目の市販後の状況を調べている。最後の章では今後の調査における課題、および調査可能な領域を示す。

II 製品開発スピードと品質の関係

1. 開発スピードのメリットとデメリット

開発スピードがもたらすメリットとデメリットを製品全般についてあげ、本稿とのかかわりを併せて示してみよう。新製品開発のスピードを上げる必要性和その方策については、以下の特性を持った領域において盛んに論じられてきたといえる。つまり、製品間の競争が激しい、商品としての寿命が技術面からも販売可能性の面からも短い、モデル・チェンジが比較的短期のうちに重ねて実施される、といった製品・市場特性を持った領域である。自動車はこの領域に属する製品の典型であり、一方の医薬品はどちらかといえば、この種の議論が少ない領域であったといえよう。

そこで、自動車の開発スピードを論じた研究や報道を紹介しながら、開発スピード向上がもたらすメリットとデメリットを確認してみよう。自動車開発における研究の代表例に藤本とクラーク（1993）による日米欧自動車メーカーの比較分析がある。この研究では、開発リードタイムの長短は市場予測の正確さにつながるものとされ、ひいては設

計についての市場の受容に影響を与えるとの見方が示されている。開発スピード向上が市場動向を捉えるのに有利に作用するとの認識である。

また、延岡(1996)は自動車産業における新製品の導入率(モデル・チェンジのサイクル)と市場シェアの相関関係について調査を行っている。この調査では、一定期間内に新車の導入頻度が高い場合、市場シェアがマイナスに転じた例はなかったとの結果が示されている。逆に導入頻度が低い場合には、市場シェアを拡大している企業もあれば、減少させている企業もあり、市場シェア増減のばらつきが多い結果となった。少数の製品開発に頼る戦略はリスクが高いことが示唆されている。もちろん新製品の導入頻度と開発スピードは同義ではない。とはいえ、市場の動向をふまえて新製品の導入頻度を高めるためには、開発スピードの向上、維持が求められるだろう。

市場予測の精度向上や市場シェア減少のリスク低減といったメリットに対して、開発スピードの向上はデメリットも併せ持つ。藤本とクラーク(1993)は、あまりにも短い開発リードタイムは未熟な技術をもたらし、製品の性能を損なう危険性があることを指摘している。ストークとウェバー(Stalk and Webber, 1993)は、スピード競争から相次いで退く日本企業の行動を伝えている。多品種の製品を速やかに市場導入してきた企業はあたかも踏み車の上で走り続けているような状態であったと評している。スピードアップや派生モデルの展開が市場競争力や利益の獲得につながっていなかったのである。こうしたデメリットを認識し、品種を削減させるとともにモデル・チェンジのサイクルを遅くした自動車メーカーもある。

しかし、依然として、開発スピードが品質にマイナスの影響を与えていると考えられる例がある。近年、自動車のリコール届出件数が増加し、問題視された。国土交通省はリコール増加の原因について、製造工程で生じる不具合よりも、開発期間の短縮や技術の高度化に伴って生じる設計自体の不具合が目立つと述べている。⁴

また、開発スピードの向上が、新規性の低い無難な新製品を生み出すこともある。クロフォード(Crawford, 1992)は開発スピードが上がることにより、収益性の低い平凡なイノベーションが、高収益をもたらさうるブレークスルーを排除する可能性を指摘している。

以上、開発スピードの向上により、市場の動向に見合った製品が生み出される場合もあれば、欠陥製品や新規性に乏しい製品が市場導入される場合もあることを確認した。本稿では、開発スピードと品質の関係について、研究蓄積が少ないと考えられる医薬品の開発に焦点を絞る。前章で述べたように、新薬の開発スピードと安全性の関係を考察したい。両者の関係について、筆者は臨床試験を実施する医療機関におけるデータ管理

4 国土交通省「平成16年度自動車のリコール届出内容の分析結果について」および『日本経済新聞』(2006年9月17日)掲載の国土交通省リコール対策室のコメントより引用した。

を中心に論じたことがあった（大原，1999）。医療機関内でのデータ管理の精度を上げ、開発スピードの向上につなげる動きは、製品の品質（データの質も含む）と相反する関係にないことが推察される。むしろ、医療機関における試験体制を整備することにより、スピードと品質の両立が成り立つであろう。

しかし、本稿では、ある地域で得られた試験データを別の地域のデータとして利用することを論点としており、スピードと品質が相反することも考えられる。

2. 開発スピード研究における品質の位置づけ

前節に引き続き、本論に入る前の準備として、開発スピード研究の簡単な分類を提示しつつ、開発スピードと品質のかかわりを整理する。

開発スピードに関する研究をその目的で分類するならば、大きく2つに分けることができる。つまり、(1) 開発スピードをもたらす原因の分析を目的とするものと、(2) 開発スピード向上がもたらす結果の分析を目的とするものの2つである。もちろん、両分類にまたがる基礎的な調査、研究として、開発スピード自体の測定がある。ちなみに、1990年代の日本における臨床試験で、第Ⅰ相試験で18.2ヶ月、第Ⅱ相試験で33.3ヶ月、第Ⅲ相試験で29.5ヶ月の期間を要したとの調査結果がある（山田，2005）。

なお、開発スピードは時間自体の測定によって示すこと以外に、類似のプロジェクトと比較した相対的な速さで示すことも可能である。ルーカスとメノン（Lukas and Me-non, 2004）は、ドイツの産業財メーカーを対象に開発スピード、品質、組織の構造と機能などの調査を行っている。ここでは、類似プロジェクトと比較した相対的な速さが測られている。回答者に直近の製品開発プロジェクトと過去の最も類似する2つのプロジェクトを比較してもらい、7点尺度の形式で速さの程度について回答を求めている⁵。

(1) タイプ1：スピードをもたらす原因

開発スピードをもたらす原因の分析に研究の主眼を置くものをタイプ1に位置づけよう。この種の調査、研究ではスピードに影響を与える要因として、製品の特性や組織の構造が示されることが多い。ドレーゲら（Dröge, Jayaram and Vickery, 2000）による北米自動車産業のサプライヤーを対象にした調査では、開発スピードは競合プロジェクトとの相対的な速さで測られている。開発スピードを上げる14の方策を回答者に提示し、活用状況とその結果を調べている。因子分析により、14の方策を(1) 人的資源管理、(2) 相互作用をもたらす統合、(3) サプライヤーの近接、(4) 設計と製造のインターフェース、の4因子にまとめた。この4つの因子のうち、相互作用をもたらす統合が

5 7点の尺度は「強く賛同しない」から「強く賛同する」までの範囲となっている。設問は「新製品のアイデア創出に過去のプロジェクトほど時間を要しなかった」、「新製品のアイデアの選別をより素早く行った」などとなっており、時間差が計時されているわけではない。

開発スピードの向上と関連しているとの調査結果が示されている。相互作用をもたらす統合とは、CAD/CAEの活用、グループテクノロジー（サイズ、機能、形状、製造工程の共有）の活用、標準化（業務、技術、部品の標準化）、クロスファンクショナルチームの採用を指す。

この調査においては統計帰納法⁶による分析がなされているが、ケースの比較分析によることもある。竹田（2000）による調査、研究がこの例に該当する。竹田は3次元情報技術（3次元CAD, CAM, CAE, ラピッド・プロトタイピング）の導入が開発組織の行動や組織のパフォーマンスに与えた影響を分析している。情報機器・AV機器の外装部品の設計に関する6つのケース分析を行っている。この分析もタイプ1の開発スピード研究に含めることができるだろう。ただし、この研究では、3次元情報技術の導入と開発スピードは間接的な因果関係で結ばれている。つまり、3次元情報技術の活用が、部門間のコミュニケーションに変化を与え、それが開発期間の短縮につながるとの仮説にもとづく分析となっている。また、部門間のコミュニケーションの変化はスピードのみならず、品質や工数にも影響を与えるものとされている。したがって、この研究では開発スピードと品質は互いに独立した変数となっている。

(2) タイプ2：スピードがもたらす結果

本稿における根本的な目的は、開発スピードと品質との関係を明らかにすることにある。この基本目的により関連しているのが、タイプ2に位置づけられるスピードがもたらす結果の研究であるといえよう。

前章で紹介した延岡（1996）の研究は、新製品の市場導入率と市場シェアの増減の関係について論じている。また、この節の冒頭で紹介したルーカスとメノン（2004）は産業財メーカーを対象にして、開発スピードと品質との関係を統計帰納的に分析している。開発スピードと品質の程度は当該プロジェクトと過去の類似するプロジェクトとの比較によって捉えられている。彼らは、開発スピードと品質は逆U字型の曲線で描かれる関係にあるとの仮説を設定し、調査を始めている。この研究において、開発期間が長すぎても、短すぎても品質が低下するとの仮説の妥当性が統計的に確認されている。ただし、開発スピード、品質とも、具体的な数値の変化（開発期間の時間として長短や故障率の増減など）によって論じられているわけではない。

以上のような研究例はあるものの、開発スピードと品質との直接的な相関を大量データにもとづいて論じることは難しいものと考えられる。品質の良し悪しは開発スピードの他、製品特性、市場特性、競合他社の動向など、多岐にわたる変数によって説明されるからである。品質を市場動向への合致度と定義づけてみよう。製品特性を加味した簡

6 「統計帰納法」の表記は今田編（2000, p. 4）による。実験や大量データから一般化された経験法則によって現実を捉える方法を指す。

単な例をあげてみよう。製品コンセプトが比較的安定している高級製品においては、こまめにモデル・チェンジをせず、長い時間をかけて開発が進められたとしても、市場動向からずれていないと評価される場合がある。一方、普及型の製品においては、この種の品質と開発スピードの関係は異なったものになるだろう。

参考として、開発スピード研究において多くの変数が用いられた例を紹介しよう。イットナーとラルカー（Ittner and Larcker, 1997）が示したモデルでは、開発スピードの向上は組織のパフォーマンス（ROA、売上増加、売上利益率、全般的な成功）に影響を与えるものとされている。したがって、開発スピードがもたらす結果分析の研究（タイプ2）に分類できる。ただし、開発スピードによって説明される変数に品質はあげられていない。比喩的な表現になるが、開発スピードと品質との協働の結果、組織パフォーマンスに影響を与えるとのモデルになっている。開発スピードが上がった時の他の変数との相互作用によって、組織パフォーマンスが上下するとの仮定である。

開発スピードの向上と相性がよく、組織パフォーマンスを押し上げる変数として、(1) 組織戦略との適合性、(2) クロスファンクショナルチームの採用、(3) 開発プロセスにおける顧客およびサプライヤーの参加、(4) 設計開発ツールの活用、(5) 知覚品質が高い場合、の5つがあげられている。一方、開発スピードの向上と組み合わせると組織のパフォーマンスを押し下げると考えられる変数として、(1) 適合品質の低下、(2) 新規性の低い設計開発、(3) 追加的な資源投入による利益の減少、の3つがあげられている。ここで、品質は組織パフォーマンスを副次的に説明する媒介変数の1つとなっている。⁷

3. 医薬品の開発スピードと品質

前節では、開発スピード研究の分類を示しながら、スピードと他の変数の関係が複雑であることを確認した。それでは、本稿において、どのような調査枠組みが設けられるのだろうか。先に示した山田（2005）による臨床試験の期間を足しあげると81ヶ月（6.75年）にも及ぶ。これだけ長期におよぶ期間と品質との相関を捉えることは可能なのだろうか。

先に紹介した延岡（1996）による自動車産業の調査においては、1980年～1991年の12年間が分析対象期間となっている。延岡はこの期間を3年ごとに区切り、4つに分けている。分析期間が4年以上になると、その期間の組織パフォーマンスをめぐる因果関係が曖昧になるからであると、3年で区分した理由が説明されている（延岡，1996，p. 56）。ただし、本稿で紹介した延岡の調査は、新製品の導入頻度とパフォーマンスの関係を企業単位で論じている。1つのプロジェクトに投じられた期間の長短と、その1つ

7 このモデルの実証可能性に関しては別の機会に紹介したい。

のプロジェクトがもたらした組織パフォーマンスの変化が論じられているわけではない。本稿で取り上げようとしているのは、1つの医薬品開発にかけられた期間と品質との関係である。ただし、イットナーとラルカー (1997) のモデルと同様に、医薬品の開発スピードと品質の間にも多くの変数が関係している。そもそも本稿で対象にしている臨床試験自体が医療機関で実施されるため、医療機関の変数も加わることになる。

残念ながら、本研究では、医薬品の開発スピードと品質についての仮説、あるいはモデルの提示にまでいたっていない⁸。そこで、開発スピードの向上に資するとされ、同時に品質へのマイナスの影響が懸念される方策を任意で選定し、その方策の運用状況や結果について考察したい。

Ⅲ 医薬品開発における外国臨床データの利用

1. 新薬開発におけるスピード向上策

ここでは、臨床試験のスピードを向上させる方策とその仕組みとを突き合わせてみたい。まず、製品開発スピードを向上させる仕組みを、藤本 (1997, 2001) で示された概念を援用して説明したい。藤本は開発スピードを向上させる仕組みとして、「圧縮」、「反復削減」、「モード切替」、「フロントローディング」、「分割」、「オーバーラップ」の6つをあげている。

各概念を簡単に説明しよう。①圧縮は、業務の改善や投入資源の追加などで達成される。単に作業スピードの向上や残業といった力任せの方法によっても達成されるが、細かい工夫や作業改善の積み重ねが求められる仕組みである。②反復削減は設計変更といった問題解決サイクルの繰り返しを減らすことでスピードを上げることを指す。③モード切替は既存プロセスの改善というより、根本的な変革を伴うものと位置づけられる。実物試作による製品評価をコンピューター・シミュレーションのような短いサイクルのモードに切り替えることがその一例である⁹。④フロントローディングは、問題解決への努力、資源の投入量をあえて開発初期段階において増加させるものである。すでに存在する解決策を過去のプロジェクトから移転、活用させる「知識のフロントローディング」と、開発初期段階にコンピューター・シミュレーションなどを多用する「活動のフロントローディング」とに分けられる。⑤分割は、複数のプロセスにおける先と後の関係を解消して、後のプロセスを前方にシフトさせる方法である。⑥オーバーラップは先と後の関係が完全に解消できないものを扱っている。先のタスクの完了前に後のタスク

8 試験の数や被験者の数という試験の工数をスピードに準じた変数として用いることが可能かもしれない。この点については、今後の検討課題としたい。

9 医薬品の新有効成分を探索する新しいモードとして、コンビナトリアル・ケミストリーの導入とその効果がトムクラ (Thomke, Hippel and Franke, 1998) によって論じられている。

をスタートさせるので、両タスク間での情報のやり取りが重要となる。

では、臨床試験のスピードを向上させる策として何があげられるだろうか。製薬会社と医療機関によるスピード向上と上述の仕組みを重ねてみよう。製薬会社、医療機関に共通する方策としてあげられるのは、臨床試験に関係する人員の拡充による「圧縮」である。製薬会社は、臨床試験を実施する医療機関のモニタリングを行う人員を増やしたり、外部機関である CRO（Contract Research Organization：開発業務受託機関）に外注するといった方策をとっている。医療機関においても、臨床試験の人員拡充が進められている。CRC（Clinical Research Coordinator：治験コーディネーター）と呼ばれる専任人員の配置が広く見聞されるようになった。医療機関においても、臨床試験に関わる業務の外部委託が実施されている。この機関は SMO（Site Management Organization：治験施設支援機関）と称される。医療機関による人員の拡充も「圧縮」に位置づけられる方法であろう。

また、臨床試験のデータを電子化し、医療機関から製薬会社へ送達することも進められている。試験結果を記録する症例報告書を電子化することにより、データの精度を上げることが意図されている。手書きによる誤記を減らすことがその一例である。これは「モード切替」に該当するものだろう。データ修正回数の低減という「反復削減」にもつながるものと考えられる。

こうした手法のほか、開発スピードの向上に有効であると考えられる方策に外国臨床データの利用があげられる。既存プロジェクトの臨床試験データを利用することで、新しい地域での同様の試験を省くことがその目的にある。試験の重複を減らす意味で「反復削減」によるスピード向上といえ、既存のデータを生かすという意味で「知識のフロントローディング」にも当てはまる。

さらに、日本も含めた複数の国で同時期に試験を行い、販売開始時期において差が生じないようにする取り組みが見られるようになった。この方策は「世界同時開発」や「国際共同治験」と呼ばれる。同時開発とはいえ、第Ⅰ相から第Ⅲ相試験にいたるプロセスは逐次的なものであり、完全に「分割」されない。複数の国で同時期に臨床試験が実施される点において、タスクの「オーバーラップ」に通じる要素があると考えられる。ただし、複数国において臨床試験がどのように並行的に実施されているかについては別途、精査が必要である。

本稿で注目しているのは、実績が蓄積されつつある外国臨床データの利用である。なぜなら、この方策は後述するように、開発期間の短縮に有効である一方、品質への影響が懸念されるからである。上述のスピード向上策の多くにおいて、品質がスピードを制約しているというよりは、コスト上昇や人員不足が制約していると考えられる。一方、外国臨床データの利用については、スピードと品質のトレードオフにより深く関連して

いるといえる。対象とする地域や民族が異なるデータの利用可能性が問題となっている。実際には、外国臨床データがそのまま利用されるのではなく、外国臨床データと日本国内の臨床データが同じであることを確認するため「ブリッジング」と呼ばれる試験が実施されることが多い。そこで、次節では、外国臨床データの利用が認められた背景とブリッジング試験の概念について説明したい。

2. 外国臨床データ利用のためのブリッジング試験

1980年代半ばまでは、外国で臨床試験が行われ、使用されている医薬品であっても、日本で販売する際には、国内であらためて臨床試験が行われていた。転機となったのは、日米 MOSS 協議（市場志向型分野別協議）である。日本の薬事規制が非関税障壁となっているとの主張が米国側からなされ、外国臨床データの受け入れが要請されることになった。同協議における合意により、外国臨床データの受け入れが一部緩和されることになった（森，2006）。

厚生省（現厚生労働省）は1985年に「外国で実施された医薬品等の臨床試験データの取扱いについて」を規定した。その内容は、①薬物動態試験、②用量反応試験、③第Ⅲ相比較臨床試験は原則として国内で実施された臨床試験データが必要であるが、その他の臨床試験データについては外国臨床試験データが利用できるのものであった（内藤，2003）。しかし、実施の運用においては、民族差の要因等を理由に、外国臨床データ受け入れの実績はごく限られたものだった。依然として、日本で大規模な臨床試験が行われることが求められていた（土井，1999）。

1990年代に入り、日米 EU の行政機関と製薬業界団体とにより、医薬品規制の共通化を推し進める取り組みが見られるようになった。日米 EU 医薬品規制調和会議の開催へとつながり、同会議において、外国臨床データの受け入れについても審議されることになった。1992年から専門家会議が開かれ、1998年には日米 EU の三極で合意を得た指針がまとめられた。同年に日本への適用がなされている。なお、1980年代の外国臨床データ受け入れの要望が米国から日本への一方通行でなされたのに比べ、規制調和会議は双方向的に利益をもたらすことを意図していた点で画期的であったとされている（森，2006）。

指針をまとめるための一連の会議で焦点になったのは、民族的要因（ethnic factors）である。これは内因性民族的要因と外因性民族的要因とに分けられる。内因性については、遺伝的な要因、生理的・病理的な要因からなる。外因性については、環境要因から

10 厚生省医薬安全局長通知「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」1998年8月11日、厚生省医薬安全局審査管理課長通知「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」1998年8月11日。

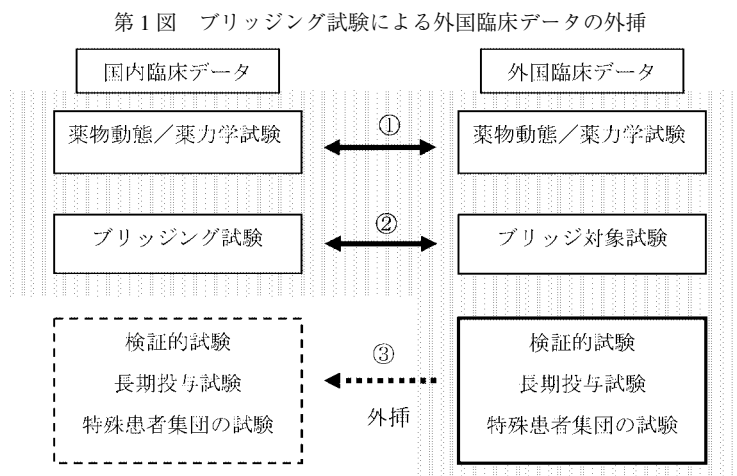
なり、気候、日光、環境汚染などに細分できる。また、内因性と外因性にまたがる要因として、喫煙、飲酒、食事習慣などがある。

実際には、民族的要因の複雑さが考慮され、外国臨床データをそのまま利用することは難しい。そこで、外国臨床データを新地域に用いる（外挿する）ため、新地域で補完的な試験が実施される。この補完的な試験によって、両地域で得られたデータに差がないことが確認できれば、外国臨床データが新地域に外挿可能になる。この補完的な試験はブリッジング試験（ブリッジングスタディ）と呼ばれる。厚生省の通知でブリッジング試験は以下の通り定義づけられている。

外国臨床データを新地域の住民集団に外挿するために新地域で実施される臨床試験であり、新地域における有効性、安全性及び用法・用量に関する臨床データ又は薬力学的データを得ることを目的として行われる。

補足すると、外国で人種的・民族的に異なる集団に対して行われた臨床試験のデータが、日本に在住する日本人にも適用できることを確認するため行われる臨床試験がブリッジング試験となる。一般的には小規模な臨床試験であり、日本で行われる必要がある（内藤，2003）。

ブリッジング試験の概念を示したのが第1図である。この図では、ブリッジング試験が認められた結果、検証的試験，長期投与試験，特殊患者集団の試験という長期を要する試験について、外国臨床データを外挿することが可能になったことが示されている。網掛け部分のデータが製造販売の承認申請のために製薬会社から提出されることになる。ブリッジング試験を介することで、点線で囲んだ試験の反復削減が実現されること



出所：森（2006, p. 261）の図に筆者が加筆修正した。

になる。

3. ブリッジング試験の有効性

前節では、外国臨床データの利用を目的に実施されるブリッジング試験の概念を示した。それでは、ブリッジング試験の有効性はどの程度あるのだろうか。実施件数、開発スピードへの影響および品質への影響の3点について論じたい。

安田(2006)によれば、日本において2000年から2005年に承認された339品目のうち、39品目でブリッジング試験が用いられている。年次別の内訳は2000年承認分が4品目で以下順を追って、4, 11, 8, 6, 6品目と推移している。件数が増加傾向にあるとはいえないものの、一定数の品目があり、定着しつつあるものと考えられる。39品目の一覧(安田, 2006, p. 3)をもとにすると、このうち新有効成分を含有した品目は29となる(第1表参照)。外国臨床データの利用という目的を反映して、29品目のうち27品目が外資系企業による申請である。

ブリッジング試験を介した外国臨床データの利用により、開発スピードはどの程度上がるのだろうか。公正取引委員会は医薬品産業を対象とした調査において、外資系製薬会社にブリッジング試験により、開発期間の短縮がどの程度見込まれるか質問している。回答があった7社すべてが導入前と比較して1年以上短縮できると答えている。そのうち4社からは3年以上短縮できるとの回答があった(公正取引委員会, 2002; 福井, 2002)。

また、宇山ら(Uyama et al., 2005)は1998年から2003年の間でブリッジング試験を用いて承認された26品目の臨床試験に要した期間と非ブリッジング試験品目に要した期間とを比較した。第Ⅱ相試験の開始から承認申請までに要した期間を比較している。第Ⅱ相試験の開始時からと限定しているのは、ブリッジング試験の多くが国内第Ⅱ, 第Ⅲ相試験に外国臨床データを外挿させることを意図しているからである。ブリッジング試験を用いた品目で要した期間は中央値で32.0ヶ月であった。非ブリッジング試験の191品目においては中央値で56.1ヶ月を要したとの結果が示された。両者の差は24.1ヶ月にも及ぶ。

このように、ブリッジング試験の利用は開発スピードの向上に有効であり、普及定着も進展しているものと考えられる。それでは、ブリッジング試験を利用した品目が日本で使用されるに及んで、品質面での問題は生じていないのだろうか。外国では発現していなかった副作用は生じていないのだろうか。

以下、市販後における副作用問題の有無を確認してみよう。安田(2006)があげた39品目から、筆者が新有効成分を含む29品目に限定し、各品目の安全性に関する情報の有無を2つの方法で確認した。厚生労働省の指示にもとづく安全性情報と一般紙(朝日

新聞）における報道の2つである。厚生労働省からの情報として、「緊急安全性情報」（ドクターレター）と「医薬品・医療機器等安全性情報」（以下「医薬品等安全性情報」）の有無を確認した¹¹。緊急安全性情報とは、厚生労働省が製薬会社に配布の指示を出すものである。医薬関係者に緊急に情報を伝えることが必要であると厚生労働省が判断したものである。医薬品等安全性情報は厚生労働省から毎月提供されるものである。重要な副作用についての情報を中心としている。使用上の注意の改訂内容、参考文献、重要な副作用が生じた症例の経過などで構成されている（渡邊，2005）。

厚生労働省からの安全性情報は医薬関係者向けの情報であり、安全性関連情報に偏りがあることも考えられる。そこで、一般紙における安全性情報を記事検索データベースを用いて抽出した。当該医薬品と副作用とを関連づけた記事の有無を確認した¹²。第1表にこれらの安全性関連情報の有無を示している。厚生労働省からの安全性情報については件数を示した。ただし、緊急安全性情報が出されたのはゲフィチニブだけであったので表には記載していない。医薬品等安全性情報が出された品目は5つあった。同情報が複数回にわたって提供された品目もある。

一方、一般紙における記事においては、検索条件の影響もあり、異なる品目が対象となっている。表で○あるいは◎がつけられたものが記事にあがった品目である。当該医薬品の「一般名（成分名）」と「副作用」、当該医薬品の「商品名」と「副作用」を検索語としたため、必ずしも当該医薬品の副作用を問題にしていない記事も検索される結果となった。すなわち、治療法を紹介する記事で当該医薬品が他の医薬品に比べて副作用が少ないとの内容のものがあったり、一般論として、医薬品には副作用を伴うといった記事もあった。明らかに無関係な記事を省いて、副作用とのかかわりが記された記事があった品目を○で示した。本稿で問題視している外国で認められていない副作用が国内で発現したとの記事は限られていた。この種の報道のあった品目は◎で示した3品目である。

以下、この3品目について簡単に説明したい。抗インフルエンザウイルス剤のリン酸オセルタミビル（商品名タミフル）が問題になったのは、若年者の異常行動である。服用により自殺につながる行動が引き起こされたと見られ、国際的に副作用情報が収集されているとの記事であった。日本と外国との民族差を示唆した記事内容ともいえる。また、肺がん治療薬のゲフィチニブ（商品名イレッサ）とリウマチ治療薬のレフルノミド

11 「医薬品・医療機器安全性情報」については、第158号（2000年1月14日）～第230号（2006年11月21日）まで確認した。一方、「緊急安全性情報」は不定期に出されるものである。2000年1月から2006年11月までで11件出されている。

12 朝日新聞のオンラインデータベース「聞蔵Ⅱビジュアル」を使用した。検索語には、「一般名」と「副作用」と「商品名」と「副作用」の2組を用いた。対象とする記事の発行日は2000年1月1日から2006年11月30日までとした。

第1表 ブリッジング試験による承認品目と安全性情報

	承認年	一般名	薬効分類名	医薬品等安全性情報	一般紙
1	2000	塩酸フェキソフェナジン	アレルギー性疾患治療剤		
2	2000	アナストロゾール	アロマターゼ阻害剤/閉経後乳癌治療剤		○
3	2000	リン酸オセルタミビル	抗インフルエンザウイルス剤	2件	◎
4	2001	ゾルミトリプタン	片頭痛治療薬/5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬		
5	2001	インスリン アスパルト	注: 引用元データで空欄		
6	2002	リセドロン酸ナトリウム水和物	骨粗鬆症治療剤	1件	
7	2002	バシリキシマブ	急性拒絶反応抑制剤(抗 CD 25 モノクローナル抗体)		
8	2002	バリビズマブ	抗 RS ウイルスヒト化モノクローナル抗体		
9	2002	臭化水素酸エレクトリプタン	5-HT _{1B/1D} 受容体作動型片頭痛治療剤		
10	2002	ゲフィチニブ	抗悪性腫瘍剤	5件	◎
11	2002	エキセメスタン	アロマターゼ阻害剤/閉経後乳癌治療剤		○
12	2002	プリンゾラミド	眼圧下降剤		
13	2002	テルミサルタン	胆汁排泄型持続性 AT ₁ 受容体ブロッカー		
14	2003	レフルノミド	抗リウマチ剤	2件	◎
15	2003	スマトリプタン	5-HT _{1B/1D} 受容体作動型片頭痛治療剤		
16	2003	安息香酸リザトリプタン	5-HT _{1B/1D} 受容体作動型片頭痛治療剤		
17	2003	ベルテボルフィン	加齢黄斑変性症治療剤(光線力学的療法用製剤)		○
18	2003	塩酸プラミベキソール水和物	ドパミン作動性パーキンソン病治療剤		
19	2004	塩酸ラロキシフェン	骨粗鬆症治療剤	1件	○
20	2004	塩酸デクスメドミジン	α 2 作動性鎮静剤		
21	2004	塩酸バルデナフィル水和物	勃起不全治療剤		○
22	2004	ゾレドロン酸水和物	骨吸収抑制剤		
23	2004	臭化チオトロピウム水和物	長時間作用型吸入気管支拡張剤		○
24	2005	ロスバスタチンカルシウム	HMG-CoA 還元酵素阻害剤		
25	2005	エタネルセプト	完全ヒト型可溶性 TNF α /LT α レセプター製剤		○
26	2005	ボセンタン水和物	エンドセリン受容体拮抗薬		
27	2005	ポリコナゾール	深在性真菌症治療剤		
28	2005	フォリトロピンベータ	遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン		
29	2005	塩酸モキシフロキサシン	ニューキノロン系経口抗菌剤		

出所: 安田 (2006, p. 3) の一覧表から筆者が新有効成分含有品目を抜粋した。医薬品等安全性情報と一般紙は筆者の加筆による。

(商品名アラバ) は薬効が異なるが, 両医薬品とも, 日本人により多く肺炎が発生したと報じられており, 外国と日本の民族差に言及した記事内容となっている。もちろん, これら3品目の安全性情報は厚生労働省提供のものでも扱われている。

ブリッジング試験を利用して承認された品目における安全性情報, 副作用問題の有無を簡易的に示した。ただし, これらの件数, 副作用の内容ではブリッジング試験の品質に与える影響を判断することはできない。副作用の問題が起きた医薬品については, より詳細に調べる必要がある。また, 併せて同種の医薬品の副作用発生の頻度, 副作用の内容とも比較する必要がある。

Ⅳ おわりに——今後の調査における課題——

1. 要旨

本稿では、開発スピードと品質の両立を今日的な製品開発の課題として認識し、高度な品質が求められながらも、開発スピードの向上が重要な課題となっている医薬品開発に焦点を絞った。開発スピードと品質の相関について概念的に整理した後、医薬品のように長期の開発期間を要するものについては、多くの変数がスピードと品質に関係するため、開発スピードと品質の相関を明らかにすることが難しいことをあらためて確認した。

こうした特性をふまえつつ、今後の調査につなげるために、開発期間の短縮に有効であるとされる方策と品質（安全性）との関係を考察した。特定の方策として選んだのは、ブリッジング試験を用いた外国臨床データの利用である。2000年～2005年に承認された29品目を調べると、海外との安全性の差が論じられた品目が3つあった。このうち1品目は、顕著に多くの安全性関連情報が提供された。ただし、これらの情報の多さと臨床試験の設計の良し悪しは検証していない。この点については、今後の調査における課題としたい。

2. 今後の調査における課題

本稿での簡易調査により、今後の調査対象候補として、まず3品目があげられる。これらの品目の外国と日本における試験の設計について、今後、調査を進めていきたい。ただし、他の品目との比較検討が必要となる。非ブリッジング試験品目も比較の対象に含まれる。また、薬効領域によっては、もともと副作用が発生しやすいものがある。副作用リスクの高い領域とそうでない領域とでは、開発スピードと品質（安全性）の関係は大きく異なるであろう。薬効領域の特性も加味した比較が求められる。

そもそも、ブリッジング試験の基本的な目的は外国で先に開発された品目を速やかに国内に導入することであり、先行プロジェクトの開発スピード向上にはつながっていない。オリジナルとなるプロジェクトの期間短縮に資する方策について議論することも課題としてあげられる。このような問題意識から、近年、ブリッジング試験から世界同時開発や国際共同治験へと議論の対象が拡張しつつある。

ただし、世界同時開発であっても、異なる地域のデータを利用することが考えられる。したがって、地域差、民族差の問題はついてまわることになる。世界同時開発を進める際に、各地域で得られたデータ群をあたかもモジュール化された部品のように融通することが可能なのだろうか。スタウデンマイヤーら（Staudenmayer, Tripsas and Tucci,

2005) が指摘したように、モジュール化が意図せざる非効率をもたらす可能性もある。ブリッジング試験の有効性を継続して確認することは、世界同時開発の可能性を議論する上でも意義がある。

3. 他の医薬品区分への展開

本稿では、議論の対象を医療用医薬品に限定し、さらに新有効成分を含有する医薬品に絞り込んだ。もともと開発スピードと品質の両立が難しい領域を論じた。考察の一般性と特殊性を明らかにするため、新規性が異なる他の区分に属する医薬品を取り上げることも今後の課題としてあげられるだろう。

例えば、医療用医薬品における改良品の開発はどうか。剤型の変更などにおいて、開発スピードと品質の関係はどのような問題を持っているのか。また、最近、ジェネリックと称される後発医薬品の普及政策が医薬関係者から注目されている。先発品の特許期間の満了後に速やかに市場導入することが求められる分野である。ここでも、開発スピードと品質の問題を論じることができるだろう。

さらに、大衆薬と呼ばれる一般用医薬品において問題は見出せないだろうか。一般用医薬品であれば、同じ製品（ブランド）においてモデル・チェンジが重ねられていることもある。ルーカスとメノン（2004）の調査方法が援用できる可能性がある。

以上、対象とする医薬品の区分を変えることについて述べてきたが、対象とする開発プロセスの変更も検討できる。本稿では、開発プロセスを臨床試験段階に限定したが、その前段階に着目することも意義があるだろう。臨床試験が行われる前に安全性試験が行われる。この安全性試験は前臨床試験（非臨床試験）と呼ばれる。安全性試験自体の効率化に向けての取り組みや、この試験を受けて臨床試験がどのように設計されるかといった点も議論できるだろう。遠藤（2006）は安全性試験担当者が慎重になり、開発プロジェクトが停止するにいたった例を紹介している。企業における安全性試験担当者はプロジェクトを遅らせる可能性を懸念しつつ、業務に従事しているのではなかろうか。安全性試験担当者の能力・行動面における特性も今後、調査したいと考えている。

謝辞

本稿は2006年11月11日に開催された日本商品学会東日本部会シンポジウム（会場 専修大学）での発表をもとに作成された。同シンポジウムの参加者から有益なコメントをいただいた。ここに感謝の意を表したい。また、本研究は（独）新エネルギー・産業技術総合開発機構から助成を受けている。

参考文献

Crawford, C. Merle (1992) "The Hidden Costs of Accelerated Product Development," *Journal of Product Innovation Management*, Vol. 9, No. 3, pp. 188-189.

土井 脩 (1999) 「ICH の成果と E5 の意義」 薬業時報社編 『変わる新薬開発の国際戦略 ICH ガイドラ

- インのインパクト』薬業時報社，pp. 9–21.
- Dröge, Cornelia, Jayanth Jayaram and Shawnee K. Vickery (2000) “The Ability to Minimize the Timing of New Product Development and Introduction: An Examination of Antecedent Factors in the North American Automobile Supplier Industry,” *Journal of Product Innovation Management*, Vol. 17, No. 1, pp. 24–40.
- 遠藤 章 (2006) 『新薬スタチンの発見』岩波書店.
- 藤本隆宏, キム・B・クラーク (1993) 『製品開発力』(田村明比古訳)ダイヤモンド社 (Clark, Kim B and Takahiro Fujimoto (1991) *Product Development Performance*, Boston: Harvard Business School Press.).
- Fujimoto, Takahiro (1997) “Shortening Lead Time through Early Problem Solving: A New Round of Capability-Building Competition in the Auto Industry” University of Tokyo, Research Institute for the Japanese Economy, Discussion Paper Series.
- 藤本隆宏 (2001) 『生産マネジメント入門 II』日本経済新聞社.
- 福井香奈 (2002) 「イノベーション競争と競争政策に関する調査—医薬品産業を例として—」『公正取引』第 623 号, pp. 15–18.
- Greener, Mark (2005) “Drug Safety on Trial,” *EMBO reports*, Vol. 6, No. 3, pp. 202–204.
- Hargadon, Andrew B. and Kathleen M. Eisenhardt (2000) “Speed and Quality in New Product Development: An Emergent Perspective on Continuous Organizational Adaptation,” in Robert E. Cole and W. Richard Scott (eds.), *The Quality Movement & Organization Theory*, Thousand Oaks: Sage, pp. 331–346.
- 今田高俊編 (2000) 『社会学研究法・リアリティの捉え方』有斐閣.
- Ittner, Christopher D. and David F. Larcker (1997) “Product Development Cycle Time and Organizational Performance,” *Journal of Marketing Research*, Vol. 34 (February), pp. 13–23.
- Lukas, Bryan A. and Ajey Menon (2004) “New Product Quality: Intended and Unintended Consequences of New Product Development Speed,” *Journal of Business Research*, Vol. 57, Issue. 11, pp. 1258–1264.
- 森 和彦 (2006) 「ブリッジングスタディを用いた臨床開発: 規制側の視点から」杉山雄一・津谷喜一郎編『臨床薬理に基づく医薬品開発戦略』廣川書店, pp. 255–270.
- 内藤周幸 (2003) 「外国データの取扱い」内藤周幸編『臨床試験 2003』薬事日報社, p. 71–78.
- 延岡健太郎 (1996) 『マルチプロジェクト戦略』有斐閣.
- 大原悟務 (1999) 「製品の安全性確保と開発期間短縮との両立—治験データ生成における品質保証の観点から—」『同志社大学大学院 商学論集』第 34 巻第 1 号, pp. 265–282.
- 大原悟務 (2006) 「医薬品のイノベーションが生活様式に与える影響」『同志社商学』第 57 巻第 5 号, pp. 138–162.
- Stalk, George, Jr. and Alan M. Webber (1993) “Japan’s Dark Side of Time,” *Harvard Business Review*, July–August, pp. 93–102.
- Staudenmayer, Nancy, Mary Tripsas and Christopher L. Tucci (2005) “Interfirm Modularity and Its Implications for Product Development,” *Journal of Product Innovation Management*, Vol. 22, No. 4, pp. 303–321.
- 竹田陽子 (2000) 『プロダクト・リアライゼーション戦略』白桃書房.
- Thomke, Stefan, Eric von Hippel and Roland Franke (1998) “Modes of Experimentation: An Innovation Process—and Competitive—Variable,” *Research Policy*, Vol. 27, No. 3, pp. 315–332.
- Uyama, Yoshiaki, Taro Shibata, Naomi Nagai, Hideaki Hanaoka, Satoshi Toyoshima and Kazuhiko Mori (2005) “Successful Bridging Strategy Based on ICH E5 Guideline for Drugs Approved in Japan,” *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 78, Issue. 2, pp. 102–113.
- 渡邊伸一 (2005) 「薬務行政と医薬品情報」山崎幹夫監修, 望月真弓・武立啓子編『医薬品情報学 第 3 版』東京大学出版会, pp. 215–221.
- 山田 武 (2005) 「研究開発費と効率的な研究開発」『医療と社会』第 15 巻第 1 号, pp. 25–41.
- 安田邦章 (2006) 「国内承認申請資料にみる臨床データパッケージの特徴—外国臨床試験データの活用状況—」『政策研ニュース』第 19 号, pp. 1–8.

新聞記事・ウェブサイト資料

「NEWS な数字 108件」『日本経済新聞』2006年9月17日。

国土交通省「平成16年度自動車のリコール届出内容の分析結果について」2005年12月2日。

〈http://www.mlit.go.jp/kisha/kisha05/09/091202_.html〉

公正取引委員会 調査・研究報告書「イノベーション競争と競争政策に関する調査－医薬品産業を例として－(概要)」2002年6月14日。〈<http://www.jftc.go.jp/pressrelease/02.june/02061402.pdf>〉