

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

技術が急速に高度化する現在、研究開発のボトルネックは見えにくい。「見えない」ボトルネックをいかに可視化し、対処するか。欧米、国内企業の研究開発マネジメントのコンサルティング事例を元に、アクセンチュアの市川智光氏に、4回にわたって解説してもらう。

著者紹介

市川智光(いちかわ・ともみつ)
アクセンチュア株式会社戦略グループ・マネジャー(製造業担当)。
東京大学大学院修了。学術博士(生物物理・細胞生物学)。化学、製薬、食品を含む製造業全般のR&D戦略、組織改革、全社/事業戦略、マーケティング戦略の策定を担当している。

*1 研究開発費の増額

2004年度の増額の内訳は業界や企業により異なる。研究費と開発費の双方を増額させる企業も見られるが、開発に重点的に費用を配分する企業も見受けられる。例えば製薬企業の場合、臨床開発費の負担の高まりを背景に、開発費用は増額するものの、研究費は据え置いている企業も少なくない

*2 ターゲット同定

医薬品を開発する際には、まず疾患に関連する体内分子(受容体、イオンチャネル、酵素など)を明らかにする必要がある。この分子を「ターゲット」、ターゲットを探索する段階をTarget Identification(ターゲット同定、ターゲット探索)と呼ぶ

*3 ターゲットバリデーション

病態の発現には複数の分子機構が関連しており、1つの反応経路を遮断したとしても、別の反応経路がアクティブとなることがある。このような場合、特定の分子の働きを抑制または活性化したとしても、病態の改善につながらない。このため、ターゲット同定にて見いだした創薬標的が病態の改善に有効であることを確認する必要がある。この段階をターゲットバリデーション(Target Validation)と呼ぶ

日本経済が復調の兆しを見せる中、主要企業の75%で、2004年度の研究開発費は増額された*1。だが一方で、研究開発費を増額したからといって、それに見合う成果が必ずしも上がるわけではないことは、予算申請を行う研究開発部門の中でさえ、共通認識となっているのではないだろうか。

ある製薬企業の研究開発部長はこう述べた。「自社の研究開発力は弱いとは思わないし、成果もそれなりに上げている。だが、増員を期待できない状況で、研究開発力をさらに高めるために何をすべきか。正直分からない」。この一言が、国内の研究開発の現状を象徴していると筆者は感じる。

様々な業界の中でも、研究開発の投資規模が大きい業界が製薬業界である。この業界では、ゲノム創薬関連の技術が話題に上らない日はない。2000年の時点では世界の主要企業の研究開発費(数百億~数千億円)のうち、ゲノム創薬関連技術への投資は約11%に上っている。この投資は、主にターゲット同定*2や、ターゲットバリデーション*3を対象とした技術の獲得を目的としており、

業界全体として見れば、疾患の原因遺伝子や、創薬標的の発見に関して一定の成果が得られ始めている。

しかしその陰には、最先端の技術を導入しても、思ったほどの成果に結びつかないケースもし

ばしば見受けられる。ボトルネックとなっている部分をいかに突き止め、克服するか。研究開発に用いる技術が高度化するとともに多様化が進む現在、この点が、研究開発力を底上げするためにいっそう重要となっている。

『見えない』自社のボトルネック 最先端技術の裏にも潜む

国内上位の製薬企業A社もまた、この流れに合わせて米国バイオベンチャーへ投資し、独自の創薬標的を発見していた。だが、この標的に対してハイスループットスクリーニング(HTS)*4を用いたリード化合物の探索を行う段階で壁に突き当たっていた。HTSから成果が出ないのである。

しかもA社ではこの状態が数年間続いており、研究開発マネジメントの上でも放置できない課題となっていた。

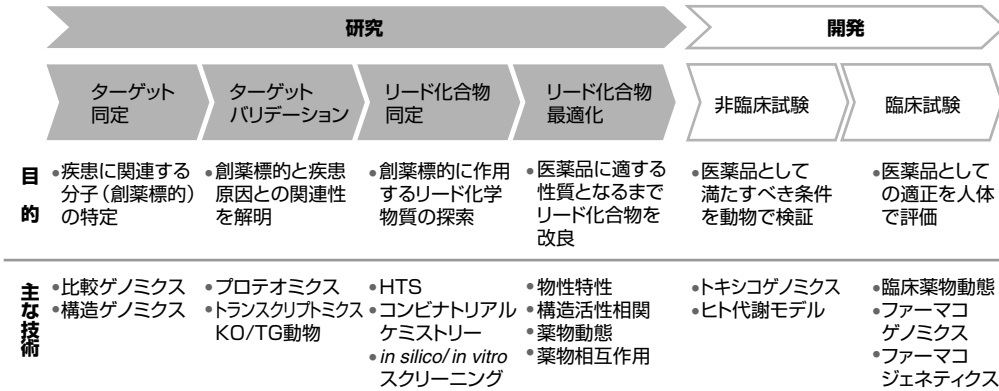
最近でこそ認識が改まりつつあるが、数年ほど前までHTSは「装置を導入すればほとんど成果が出る」魔法の杖ととらえられており、欧米大手の製薬企業を中心として化合物ライブラリー数の競争さえ生じていた。A社も数年間、この欧米の動向に追随する形で、数十万種類まで化合物ライブラリーを拡大していた。

化合物ライブラリーは通常、その分子量や、化学構造の特徴などにより種類が分けられており、その中の何千~何万種類かを購入する。また自社でもコンビナトリアルケミストリー(コンビケム)*5という手法により、数万種類の化合物を合成する。

「研究開発のボトルネック解消法」掲載予定

- 第1回 企業内に潜む研究開発のボトルネック
- 第2回 「インプット」のボトルネック
社内外の情報をいかに活用するか
- 第3回 「回転数」のボトルネック
必要なサイクルをいかに早く回すか
- 第4回 「視点」のボトルネック
R&D全体にかかわる意思決定の手法

創薬におけるR&Dプロセス



一般的に、ターゲット同定からリード最適化までは探索研究と呼ばれる。非臨床試験からPOC (Proof of Concept: 医薬品コンセプト確認のための探索的臨床試験) までは開発研究と呼ばれることがあるが、ここでは非臨床試験から臨床試験(第I相から第III相試験)までを含めて開発領域と分類した

HTSでは、これら双方の化合物群を創薬標的に作用させ、反応する分子を片っ端から機械的に探し出すのだ。だが、このコンビケムから作り出される組み合わせ論的な化合物は、明らかに強い毒性を持つ構造や、水に溶けない構造を含んでいる場合がある。機械的に多数の活性化化合物が見つかったとしても、その後の創薬プロセスで医薬品として不適格と評価される場合が圧倒的に多いのだ。さらに悪いことに、このような化合物ライブラリーの中には、どの創薬標的にも活性を示しやすい構造を持った分子が含まれていることもあるのだ。

A社探索部門の研究リーダーであるK氏は、数年間の試行錯誤の中で自社の創薬研究が、以下のような悪循環に陥っていることに気が付いた。

「HTSにより創薬標的に反応する分子は多数見つかるものの、化学構造的に医薬品として不適切な疑陽性が多く含まれる」→「この疑陽性をいちいち確認していたのでは、ハイスループットではなくなってしまふ。そこで、陽性を判断する閾値を機械的に上げる」→「真の陽性反応がこの閾値の陰に隠れてしまふ」→「成果が出ない」

この悪循環を断ち切るために、K氏が見直しを始めたのは、①化合物ライブラリーの質②陽性反応の選択基準③HTS技術活用プロセス——の3点だった。

まず、①については、化学部門に対して化

合物ライブラリーの仕分けを依頼。化学構造を「目利き」により選別した。この選別基準がまさにA社のノウハウであり、これにより、HTSポジティブの判明後に医薬品として不適格となる化合物を事前にライブラリーから外すことができた。

次に②については、陽性反応をHTSのみを頼りとして機械的に判断するという従来の方法論を改めた。むしろHTSでは陽性と判断する閾値を下げ、それ以降の絞り込みを別のプロセスで行う方針に変更した。

そして、③のために目視による細胞評価系を構築。新たなR&Dプロセスを工夫することで、信頼性の高い独自のHTSプロセスを確立することができた。現在、この仕組みから生まれたリード化合物が次の段階へステージアップしている。

一方、欧米企業では、A社と同様な悩みに対して規模化と機械化で解決を図るアプローチを選択した企業もある*6。また、自社のリード探索活動だけでは限界があると判断した企業では、リード探索や最適化を行う企業との提携に動き出した*7。

A社の事例は、新たな創薬技術の登場により、研究開発に新たなボトルネックが生じていること、またボトルネックの認識の仕方を取り組み方は変わることを表している。HTSだけではない。従来よりも早期の段階で薬物動態や毒性を評価する技術により、研究開発業務や意思決定で新たな課題に直面

*4 ハイスループットスクリーニング (HTS)

非常に多数の化合物から創薬標的に反応する分子をスクリーニングする方法。反応検出には、細胞を使わない方法や細胞全体を使用する方法がある。一般にこれらのスクリーニングは、自動装置を使って行う

*5 コンビナトリアルケミストリー

基本化合物と修飾対象とする分子のセットを用意し、考えられ得るすべての組み合わせの化学物質を合成する化学的手法。ペプチド、核酸、低分子化合物などが用いられる

*6 A社とは異なるアプローチ

例えば、化合物ライブラリーの対象を、天然物から抽出された化合物へ拡大し、従来のHTSにより進めようとする企業や、均一培養細胞系の作製、試薬の調製、培養細胞系による反応評価までを機械的に行うHTSの構築に取り組み始めた企業など、様々なアイデアが試行されている

*7 リード探索や最適化を行う企業との提携

米Coelacanth社、米ASINEX社、米Array BioPharma社、英Maybridge社など、リード探索やリード最適化を請け負う様々なベンチャー企業と大手製薬企業との提携が活発化している。これらの提携は欧米企業が中心であるが、一部の国内企業も提携を始めている

*8 特定保健用食品

厚生労働大臣によって、健康の維持や増進に役立つと表示することが許可された食品。開発に当たっては、食品メーカーによる *in vitro* による研究、モデル動物を用いた研究、ヒト集団を利用した臨床的試験により有効性・安全性が科学的根拠に基づいて評価される必要がある

*9 機能性食品

厳格な定義はない。一般的には、健康の維持や健康の回復に好ましい効果を及ぼす働きが科学的に明らかにされ、これらの生体調節機能を十分に発現できるよう設計・加工された食品が機能性食品と呼ばれている

*10 健康食品の素材

植物由来の脂質から合成されるジアシルグリセロールや、緑茶に含まれる渋み成分のカテキン(ポリフェノール)、カリフラワーに含まれるキシリトールなど、天然に存在する成分が「素材」となることが多い

している企業もある。技術を導入するだけでなく、その技術を最大限に活用するために、自社の業務や組織、意思決定を適合させることが求められ始めているのだ。

かつて半導体業界では、シリコン単結晶の結晶生成にかかわる温度制御技術で日本がトップだった時期がある。製造装置導入後のチューニングや、前後の工程業務の配置にかかわるノウハウを作り上げ、海外の競合に対して競争優位を構築していた。現在の創薬技術の活用力競争は、この時代を彷彿とさせる。

市場環境の変化に伴って ボトルネックは生じる

ボトルネックが生じるポイントは、先端技術の周辺だけではない。顧客ニーズや市場・競争環境の変化に伴い、様々な業界の研究開発で新たなボトルネックが生じている。食品業界は、基盤となるサイエンスよりも、むしろ顧客ニーズをいかに製品として仕上げるかが重要だ。

しかし、花王の健康エコナに代表される特

定保健用食品^{*8}や機能性食品^{*9}の登場を機に「素材」^{*10}の目利き、探索、評価が重要になってきた。もともと、素材が持つ効能は、機能性を訴求するためには必要だが、それだけで消費者に受け入れてもらえるというものでもない。シーズ探索に、ニーズ側の視点を取り入れるポイントで課題が生じている企業が多い。

化学業界は、石油化学品を中心に汎用品化が進む中で、高純度、高品質を有したファインケミカルや、伝導性、絶縁性や耐熱性などの機能を有したスペシャリティーケミカル（機能性化学品）へ研究開発の主軸を変化させてきた。機能性化学品は、同じ材料でも顧客側の用途により、求められる物理的な性能や形状が異なる。また、優れた機能を持つ材料であれば、顧客がこれまで用いていた材料を置き換え、製造工程さえも変えてしまう提案が可能だ。しかし、旧来的な業務を行う企業では、技術と市場の視点を持った提案型の研究開発の構築に苦心している。

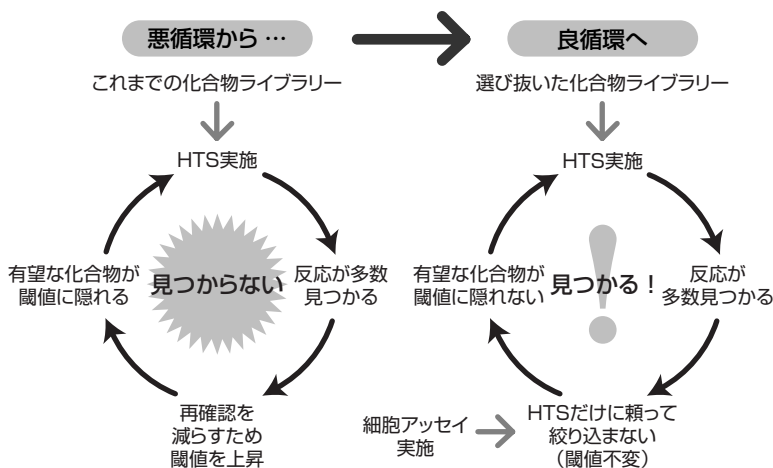
製薬業界も例外ではない。これまで創業標的の探索から上市まで10~15年を要してきた研究開発は、研究開発期間の半減を目標としたスピード競争へ突入している。大手企業は、目標達成に向けてプロセス、技術、組織、人材、そして外部とのアライアンスまでも含めた再構築に取りかかっているが、様々な領域で課題が噴出している。

インプット、視点、回転数 ボトルネックはどこに？

研究開発のボトルネックは、どの企業にも存在するが、的確に課題を指摘できる人材は以外と少ない。また、研究員から研究開発マネジメントまで、見る人の立場により認識が大きく異なることも特徴だといえる。

筆者のこれまでの経験では、人材の質や

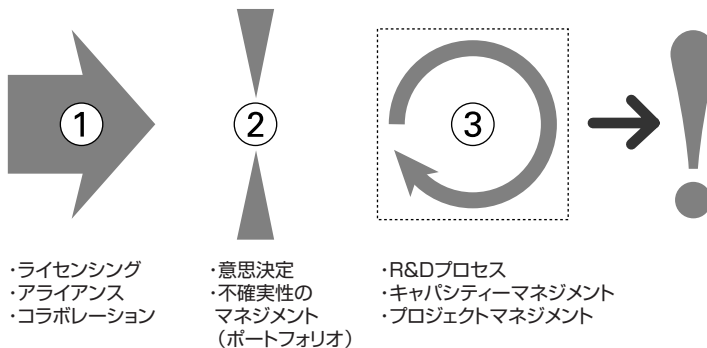
ハイスループットスクリーニングにおけるボトルネックの解消



ハイスループットスクリーニング(HTS)にプラスαの知見や技術を加えることで、有望な化合物を逃さないようにする

ボトルネックを探すには…

インプット × 視点 × 回転数 = 研究開発力



「インプット＝技術・情報の収集・整理」「視点＝技術・情報の選別基準」「回転数＝プロセス管理」。ボトルネックがどの領域に潜むかを見極めることが重要だ

組織特有のカルチャーを除いた場合、多くの課題が図に示される「インプット」「視点」「回転数」のいずれかに該当すると感じている。本連載の次回以降で、これらの領域における課題の具体例と解決策を提示していきたい。

「インプット」とは社内外の情報や技術を質的・量的に高めることが、研究開発の成果に重要な影響を与えることを意味している。国内でもアライアンスが活発化しつつあるが、「うまく使いこなせているのか」といった疑問を持つ担当者は多い。

また、研究開発とマーケティングとの社内連携の必要性は認知されているが、その巧拙はかなり分かれる。底上げが必要な課題だ。

「インプット」の領域については、十分な獲得機会があったにもかかわらず、有望素材の導入を失敗してしまった企業、過去数年間のアライアンスのすべてについて成功と失敗を評価した企業の事例を紹介する。

2番目の「視点」は、選択基準や意思決定といった「ふるい」を意味している。限られた資金の中では、インプットされた情報や技術のすべてに対応することはできないため、研究開発ポートフォリオ^{*11}の視点から、実施・中止の決断が必要となる。この意味で「視点」は研究開発全体にかかわる課題ともいえる。「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。

この部分については、幾つかの企業におけるポートフォリオ構築時の視点とそこから得られる示唆、および自社のR&Dプロセスの見直しに合わせて意思決定プロセスを変更した企業の事例を紹介する。

最後の「回転数」とは、研究開発の中で不可避な試行錯誤を、組織全体としてどれだけ早いサイクルで繰り返すかを意味してい

る。サイクルを早く回すためには、非効率な手順（プロセス）が含まれていないことが必要条件であるが、自社の処理能力（キャパシティー）を超えた成果を求めていけば、プロセスに問題がなくても破綻してしまう。

ここでは、研究部隊が孤立し、市場が求めるモノを適切なタイミングで開発できなくなっていた企業、研究開発期間を短縮するために、研究と開発の「つなぎ」の部分を改革した企業の事例を紹介したい。

研究開発力は、研究者個人の能力に帰着するという意見もある。しかし、組織的な取り組みや施策として何ができるかに焦点を当てることで、個人の力もより生きてくると考える。本連載では、研究開発マネジメントの視点から、製薬、食品、化学業界の事例を紹介しながら、「インプット」「視点」「回転数」を改善するための打ち手を示していく。読者諸氏もぜひ自社のボトルネックをイメージしながら読んでいただきたい。

*11 研究開発ポートフォリオ

研究開発は、発売時の想定事業規模や成功率が異なる様々なテーマによって構成されている。このテーマ構成を研究開発ポートフォリオと呼ぶ。一般的には、リスク×魅力度の視点から、研究開発全体としてリスクバランスの取れたテーマ構成を採用することが多い。なお、ポートフォリオ本来の意味は「書類入れ」。機密書類から備忘録まで、様々な書類が1つの箱に入っていることから、このように名付けられている

研究開発のボトルネックに関するご質問、ご意見を読者の皆様から募集します

今号から4回にわたり、製薬、食品などバイオ関連企業の研究開発体制に横たわるボトルネックとその解消法について、アクセントの市川智光氏に事例の紹介を交えて解説してもらいます。「研究開発がなかなか効率化しない理由はどこにあるのか」「我が社にはこんなボトルネックがあるのだが、限られた規模の中でどのように解決すればよいのか」など、ご質問やご意見がございましたら、編集部までお寄せください。適宜、連載の内容に反映させていただきます。なお、質問者の名前は誌上では匿名とさせていただきますが、質問の内容を編集部から確認させていただく場合のために、質問者の氏名、連絡先の電話番号またはメールアドレスを明記してください。

宛先 メール：biobiz@nikkeibp.co.jp FAX：03-5210-8118