

**MMRC**  
**DISCUSSION PAPER SERIES**

No. 233

医薬品のイノベーション・プロセスと  
マネジメント  
—武田薬品「ロゼレム」の事例—

桑嶋健一

筑波大学大学院ビジネス科学研究科

2008年7月



東京大学ものづくり経営研究センター

Manufacturing Management Research Center (MMRC)

ディスカッション・ペーパー・シリーズは未定稿を議論を目的として公開しているものである。引用・複写の際には著者の了解を得られたい。

<http://merc.e.u-tokyo.ac.jp/mmrc/dp/index.html>

# **Pharmaceutical innovation process and management:**

## **The case of Rozerem**

**Kenichi Kuwashima**

Graduate School of Business Sciences, University of Tsukuba

This paper examines the pharmaceutical innovation process through a case study in order to specify the success factors of new drug development. Although most existing studies deal with the discovery phase (i.e., upstream) in innovation process, this paper views the overall innovation process focusing also on downstream phases as clinical development, New Drug Application (NDA) and marketing. In the case of Rozerem™, our analysis concludes that shortening lead time through early problem solving is one of the major keys to success in the worldwide new drug development race.

Keywords : pharmaceuticals, innovation, regulatory industry, R&D management

# 医薬品のイノベーション・プロセスと マネジメント

## －武田薬品「ロゼレム」の事例－

桑嶋健一

筑波大学大学院ビジネス科学研究科

本稿では、武田薬品の「ロゼレム」を対象として医薬品のイノベーション・プロセスを分析し、その成功要因を探る。既存研究ではイノベーション・プロセス上流の探索段階を扱うものが多かったが、本稿では、下流の臨床開発や当局への申請（NDA）、マーケティング・販売段階にも焦点を当てる。事例分析より、世界的な新薬開発競争のなかで武田が「ロゼレム」の開発に成功した主たる要因として、「スピード重視」のマネジメントの重要性が指摘される。

キーワード：医薬品、イノベーション、規制産業、R&D マネジメント

## 1. はじめに<sup>1</sup>

イノベーション (innovation) とは、単なる発見 (discovery) や発明 (invention) を指すのではない。市場に導入されて、はじめてイノベーションと呼ばれる<sup>2</sup>。一般に医薬品のR&Dマネジメント論では、研究開発プロセス上流 (主に探索段階) における新薬のタネ (化合物) の発見に焦点を当てられることが多い (桑嶋, 2006)。確かに、1万分の1以下とも言われるように医薬品開発の成功確率が低いことを考慮すれば、そうした上流での発見プロセスや効率性を高めるマネジメントは重要である。ただし、上流段階は偶然や運の影響が大きくマネジメントが成果に影響を及ぼしにくいプロセスでもある。それに対して臨床開発を中心とした下流段階は、数百億円もの費用が必要とされる一方で、依然として成功確率は数分の1程度である。上流とは異なる不確実性があり、マネジメントの果たす役割は大きい。さらにこの段階では、市場導入後のマーケティングを視野にいたした臨床試験設計 (プロトコル・デザイン) や、当局への対応などのマネジメントも新薬開発の成否や市場成果に大きな影響を与える。そこで本稿では、上流段階に加えて、従来、経営学的分析が少なかった下流段階にも焦点をあて、医薬品開発におけるイノベーション・プロセス全体とそこでのマネジメントについて検討する。

本稿で分析対象とするのは、武田薬品工業株式会社 (以下、武田) によって開発された不眠症治療薬「ロゼレム (Rozerem)」 (一般名: ラメルテオン (ramelteon)) である<sup>3</sup>。「ロゼレム」は、新薬開発の困難さが世界的に増大傾向にある中で、2005年に武田が6年ぶりに米国で市場導入した画期的新薬である。既存の睡眠薬は、記憶障害や運動障害などの副作用を伴う「鎮静型」であり、薬物依存<sup>4</sup>の問題も大きかった。それに対して「ロゼレム」は、「自然睡眠 (生理的睡眠)」という新たなアプローチに基づく薬剤で、特記すべき副作用はなく、依存性も認められなかった。その結果「ロゼレム」は、米国司法省麻薬取締局 (DEA) の規制を受けない初めての睡眠薬として米国食品医薬品局 (FDA) の承認を受けた。

武田では、グローバル展開する戦略的に重要な製品を「国際戦略製品」と呼ぶが、「ロゼレム」はその5番目に位置づけられた。米国に続き、欧州や日本でも当局への製造・販売許可申請が行われており、今後、武田の主力製品の1つとなることが期待されている。

## 2. 開発の背景

### 2.1 武田薬品の沿革<sup>5</sup>

<sup>1</sup> 本ケースは武田薬品工業株式会社の大川滋紀氏 (取締役/医薬研究本部長)、宮本政臣氏 (医薬開発本部長)、神川邦久氏 (医薬開発本部臨床開発部長)、内川治氏 (医薬研究本部化学研究所リサーチマネージャー)、菊池崇氏 (医薬開発本部開発戦略部主席部員) に対するインタビュー調査を基礎に構成している。ただし、記述内容は全て筆者の見解である。

<sup>2</sup> イノベーション (innovation) の定義は多様である。ここでの定義は Roberts (1988) による。

<sup>3</sup> 一般に不眠症は、数日~4週間以内の症状であれば「一過性不眠症」、1ヶ月以上続くものであれば「慢性不眠症」と言われる (武田薬品ニュースリリース 2005年9月27日)。

<sup>4</sup> 薬が癖になる、あるいはやめられなくなる状態。

<sup>5</sup> 本節は武田薬品 (1983) 『武田二百年史』、および武田薬品 web ページを基礎に構成している。

現在の武田の起源は、1781年、武田（近江屋）長兵衛が大阪の道修町<sup>どしゅうまち</sup>で大手問屋から和漢薬を買い付け、小分けして地方の薬商や医師に販売する仲買商を始めたことに遡る。明治維新以降の近代化政策のなかで、和漢薬から西洋薬へと薬の主流が移行するのに合わせて、武田も、事業の中心を西洋薬へと移行した。ただし、他の多くの企業と同様、当時の武田には西洋薬を製造する能力はなかったため、ドイツ、イギリス、アメリカ、スペインなどの商社からの輸入に頼っていた。こうしたビジネスモデルに変化をもたらしたのは第一次世界大戦（1914-18年）である。主要輸入相手であったドイツが敵国となったために、国内で開発・製造せざるを得なくなったのである。三共、塩野義、藤沢、田辺<sup>6</sup>といった大手製薬企業は、この時期に独自の研究開発・製造活動を開始した。他社に先駆けて1895年に自社専属工場を設立していた武田も、1915年に研究開発部門を設立し、研究開発から製造、販売までを手がける一貫体制を確立した。

武田の医薬品事業にとって、次に大きな転機となったのは第二次世界大戦（1939-45年）である。戦争によって海外から科学技術情報が入らなくなったため、日本は創薬技術において世界から大きな遅れをとることになった。その遅れを取り戻すべく、戦後の日本企業は、欧米企業からペニシリン、ストレプトマイシンなどの抗生物質（感染症治療薬）を中心に、積極的な技術導入を行った。この時期、武田は、戦前から取り組んでいたビタミンB1研究やペニシリンの生産研究に加え、抗生物質の探索研究、葉酸の合成研究などを開始した。そして1948年にペニシリンの製造を開始し、1952年にはビタミンB1誘導体制剤「アリナミン」を開発し販売を始めた。こうして構築された抗生物質およびビタミン事業は、1980年代に至るまで、武田の医薬品事業の中核となった。

1960年代に入ると、武田は自社開発した新薬を海外市場に投入するために、国際展開を開始した。最初に進出したのはアジア市場である。1962年に台湾で製造・販売会社を設立したのを皮切りに、フィリピン、タイ、インドネシアなどに製造・販売子会社を設立した。アジアに続いて進出したのは欧州市場である。1978年、フランスのユクラフ社との間に合弁会社カセヌ・タケダを設立。1981年には西ドイツでグリュネンター社と合弁会社タケダ・ファルマを設立した。これら合弁会社は、武田が開発した第二世代の抗生物質「パンスポリン」を現地で販売することを主たる目的として設立されたものであった。

こうして、日本企業のなかでは早くから海外展開を進めたものの、1980年代までの武田は、主に国内市場に依存した状態であり、1981年における武田の海外売上高は、総売上高の僅か6%程度に過ぎなかった。1990年代から2000年前半にかけて、武田は海外売上高比率を急速に向上させるが、そのきっかけとなったのは、世界第1位の市場、米国への進出である<sup>7</sup>。前立腺ガン

<sup>6</sup> 三共は現第一三共、藤沢は現アステラス製薬、田辺は現田辺三菱製薬。

<sup>7</sup> 武田の米国市場進出プロセスについては桑嶋・大東（2008）を参照。

治療薬「リュープリン」(一般名：リュープロレリン(leuprorelin))<sup>8</sup>をきっかけとして米国進出を実現した武田は、その後、消化性潰瘍治療薬「タケプロン」(一般名：ランソプラゾール(lansoprazole))、高血圧症治療薬「ブロプレス」(一般名：カンデサルタン(candesartan))、糖尿病治療薬「アクトス」(一般名：ピオグリタゾン(pioglitazone))の4つを「国際戦略製品」と位置づけ、日米欧三極市場に積極展開した<sup>9</sup>。本稿で取り上げる不眠症治療薬「ロゼレム(Rozerem)」は、武田にとって5番目の国際戦略製品であり、米国では、「アクトス」につづく6年ぶりの新製品である。

## 2.2 開発のきっかけ<sup>10</sup>

武田が「ロゼレム」開発に取り組むことになったきっかけのひとつは、1991年10月の英国BBC放送による睡眠導入剤に関する特集番組である(宮本, 2006; 内川・大川, 2006)<sup>11</sup>。「ハルシオンの悪夢(Halcion Nightmare)」というタイトルのこのドキュメンタリー番組は、当時、睡眠導入剤で圧倒的シェアを誇っていたアップジョン社(米)の「ハルシオン(Halcion)」(一般名：トリアゾラム(triazolam))<sup>12</sup>によって引き起こされる記憶障害が、様々な社会問題を引き起こしていることを指摘したものだ<sup>13</sup>。この報道を知った武田の森田桂社長(当時)が、創薬研究本部の中枢神経領域グループに対して、副作用の少ない睡眠薬の開発を指示したのである。

武田が睡眠薬研究に取り組むのは今回が初めてではなかった。実は「ハルシオン」は、もともと武田が発見した化合物でもあった。1960年代末、武田の中枢薬研究グループは、当時取り組んでいた睡眠薬研究の成果として、一群の化合物の特許申請を行った<sup>14</sup>。その中の1つに「ハルシオン(トリアゾラム)」(開発コード：65MT)も含まれていたのである。武田の申請から数ヶ月後、アップジョンも全く同じ構造の化合物の特許申請した。申請自体は武田の方が早かったが、アップジョンは、研究ノートを証拠として同化合物を武田より先に発見したと主張した。先願主義がとられている日本や欧州とは異なり、米国では先発明主義がとられている。その結果、米国での特許はアップジョンが取得し、アップジョンは、この化合物で国際的にビジネスを展開した。それが「ハルシオン」である。一方、武田は、「ハルシオン」よりも薬効がマイルドな化合物を選択し、1975年12月、「ユーロジン(Eurodin)」(一般名：エスタゾラム(estazolam))として発売した。

「ハルシオン」は作用が強い一方で、記憶障害の他、運動障害、依存性、薬物乱用など種々の

<sup>8</sup> 「リュープリン」の研究開発プロセスについては桑嶋・高橋(2001)を参照。

<sup>9</sup> これら4製品はいずれも世界60ヶ国以上(多いものでは100ヶ国以上)で販売されている。

<sup>10</sup> 「ロゼレム」の研究開発の時間的な流れ(全体像)については、付録の「開発年表」を参照のこと。

<sup>11</sup> このBBC放送の特集番組は、日本でも1992年1月25日にNHK BS-1で放映された。

<sup>12</sup> アップジョン社は1995年にファルマシア社と合併。さらにファルマシア社が2003年にファイザー社(米)と合併したことで、現在「ハルシオン」はファイザーが販売している。

<sup>13</sup> 報道は、オランダの精神科医 van der Kroef による報告をもとにしていた(宮本, 2006)。

<sup>14</sup> 研究グループのリーダーは名川雄児であった(宮本, 2006)。

副作用の危険性を持っている。武田自身はビジネス化しなかったものの、武田の発明品でもあるこの化合物が社会問題まで引き起こしていること、そして、十分に安全な睡眠薬がないという睡眠薬市場の現状を再認識したことで、森田は、より安全な睡眠薬の開発を指示したのである。

### 3. 探索段階<sup>15</sup>

#### 3.1 研究ターゲットの決定

1992年4月、創薬研究本部・創薬第一研究所の中枢神経薬グループに睡眠障害治療薬研究チームが結成され、研究が開始された<sup>16</sup>。初期メンバーは、合成研究者2名（リーダー：内川治（当時、研究員））、薬理（評価）研究者3名（リーダー：福田尚久（当時、主任研究員））であった。当時の中枢神経薬グループでは、機能別の組織体制がとられていたため、合成・薬理それぞれにリーダーがおり、各リーダーがチームを引っ張る形でプロジェクトが進められた<sup>17</sup>。内川、福田を含め、合成・薬理グループには、それぞれチーム・リーダーが5〜6人いたが、睡眠薬チーム以外は全て、アルツハイマー病の研究を担当していた。後に武田の国際戦略製品の1つとなる「ロゼレム」の研究は、中枢神経薬グループにおいて、きわめてマイナーな研究テーマとしてスタートしたのである<sup>18</sup>。

このプロジェクトで武田が目指した睡眠薬は、「ハルシオン」のように強力だが副作用も強い薬とは異なり、より安全性を重視したものだ。後に詳しくみるように、「ハルシオン」はベンゾジアゼピン系のGABA<sup>19</sup>受容体作用薬であり、「鎮静型」の睡眠薬である。GABA受容体をターゲットにすると、どうしても記憶障害や運動障害からは逃れられない。そこで武田の研究チームは、こうした既存の睡眠薬とは異なるターゲットを狙うことにした<sup>20</sup>。

最初にターゲットとして選んだのはカンファー（camphor：樟脳）である（内川・大川, 2006）。カンファーは消炎鎮痛剤として主に外用医薬品として使われる薬剤で、防虫剤や防腐剤としても用いられる。このカンファーが睡眠薬に使えると考えたのは、その化学構造の一部がプロスタグランジンという化合物に似ていたためである。1990年代初頭、プロスタグランジンに睡眠作用があることが、大阪バイオサイエンス研究所（OBI：Osaka Bioscience Institute）の早石修所長（当

<sup>15</sup> 新薬のタネとなる化合物を探し出す段階。医薬品開発の一般プロセスについては桑嶋（2006）を参照のこと。

<sup>16</sup> 正確には、1992年5月までは創薬研究本部は医薬研究本部と呼ばれており、その中に化学研究所（合成）と生物研究所（薬理）とがあった。1992年6月の組織改編により、「創薬研究本部」へと呼称が変わり、化学研究所と生物研究所も統合されて「創薬第一研究所（向知能薬・アレルギー疾患）」となった。この体制は、1996年まで続いた。

<sup>17</sup> 合成部門と薬理部門は、階は違ったものの、同じ建物内にあった。

<sup>18</sup> 一部、メンバーの入れ替わりはあったものの、こうした少人数体制は「ロゼレム」となる化合物（TAK-375）の発見まで変わらなかった。そのため、各チームのリーダーが合成・薬理グループ全体を管理する立場になった後でも、睡眠薬に関しては、研究の細部に至るまで直接指示したり、場合によっては自ら実験を手がける状態だったという。

<sup>19</sup> ガンマアミノ酪酸。gamma-aminobutyric acidの頭文字をとって、一般にGABA（ギャバ）と呼ばれる。

<sup>20</sup> 当時は、ベンゾジアゼピン系の睡眠薬が極めて強力な作用を持っているために、それ以上の睡眠薬をつくるのは難しいというのが一般的見解であり、武田社内でもそうした意見が強かった。合成チーム・メンバーとして中心的役割を果たした内川治も、「力づくで脳を黙らせる薬効に勝てる睡眠薬などあるのだろうか。ベンゾジアゼピンに勝てるわけがない」という思いが強く、本プロジェクトを手がけるよう指示されたときは「期待やチャレンジの気持ちよりもショックの方が大きかった」という。

時)らによって報告された。OBIの設立に武田が協力したこともあって、早石所長と武田の森田社長の間に交流があり、そうした情報が武田にもたらされた。実は武田では、昭和初期に強心剤としてカンファールの研究に取り組んだことがあり、当時の研究資料も残っていた。それを承知していた森田からアドバイスを受けた研究チームは、過去の研究成果を参照しながら、睡眠薬の探索研究に着手したのである<sup>21</sup>。

しかし、実際に薬理作用を調べてみると、カンファールを睡眠薬として開発するのは好ましくないことがわかった。最大の問題は、プロスタグランジンの受容体が全身に分布していたことである。睡眠薬として安全に作用させるためには、薬剤が脳内で選択的に作用する必要があるが、受容体が全身にあるプロスタグランジンでは、それは容易ではなかったのである<sup>22</sup>。

こうして、カンファールでは思うような成果が得られなかった研究チームは、カンファールとは全く異なる、新たなターゲットに取り組むことになる。きっかけは、海外留学中であった合成チームの責任者・大川滋紀(当時、研究員)の帰国であった。研究開始から1年後の1993年4月に帰国した大川は、合成チームのリーダーになると同時に、研究対象をカンファール以外の生体内睡眠誘発物質に広げることにした<sup>23</sup>。このアイデアは、睡眠作用のみに注目した従来の探索アプローチとは異なり、受容体との親和性に注目し、生体内受容体を標的とした“メカニズム・ベース”のアプローチである点に特徴があった。

当時、創薬研究本部内では、年に2回ほど、森田会長(当時)<sup>24</sup>を交えた研究会議が行われていた。この会議は、化学研究所出身であった森田が研究状況について研究員から直接報告を受けてコメントする場であり、所内では“御前会議”と呼ばれていた。今回の睡眠薬研究は、森田自身の指示によって始まったこともあり、森田は強い関心を示していた。1993年10月に行われた御前会議で、研究チームがカンファールではうまくいかないことを報告したところ、森田からは、「カンファールの研究はやめてもよいが睡眠薬研究は継続するように」との指示がでた。

この指示を受けて、研究チームは、大川の帰国後にカンファールと並行して研究を続けていた“メカニズム・ベース”の複数テーマについて集中的に検討を進めた。その結果、新たな研究ターゲットとして浮かび上がってきたのが、後の「ロゼレム」につながる「メラトニン」である。

### 3.2 「メラトニン」をターゲットに

メラトニン(melatonin)は、1958年にイェール大学のラーナー(A. Lerner)らによって発見

<sup>21</sup>OBIからプロスタグランジンに睡眠作用があるとの情報もたらされたことも、森田が睡眠薬研究を指示したきっかけのひとつであった。

<sup>22</sup>研究を進めていく過程で、似ていると思われたカンファールとプロスタグランジンの構造自体にも違いがあることがわかった。

<sup>23</sup>この中には、研究チームが予備的に検討していたメラトニン(後述)も含まれていた。

<sup>24</sup>森田は1991年6月に副社長から社長に昇格し、2年後の1993年6月に会長に就任した。



されたホルモンである<sup>25</sup>。その後の一連の研究から、メラトニンは脳の松果体<sup>しょうかたい</sup>から分泌され、昼間は非常に少なく夜間の分泌が多いこと、睡眠覚醒サイクル<sup>がいにち</sup>（概日リズム：circadian rhythm<sup>26</sup>）調整に影響を与える可能性があることなどが明らかにされてきた。しかし、1990年代初頭の段階では、動物に関する研究成果はある程度あったものの、ヒトに関しては、非常に弱い睡眠誘発作用が報告されている程度だった。つまり、当時の段階では、メラトニンが実際にヒトで睡眠を起こすかどうかは十分に明らかにされていなかったのである（宮本, 2006）。

上述の通り、武田では1993年4月以降、多様な“メカニズム・ベース”の探索を行っていたが、その1つにメラトニンも含まれていた<sup>27</sup>。10月の御前会議をきっかけに、カンファレンスに代わる新ターゲットの検討を本格的に進めた合成チームの大川、薬理チームの宮本政臣（当時、主席研究員）<sup>28</sup>らは、メラトニンに関する断片的な情報を収集・分析した結果、次のような結論に至った。すなわち、『メラトニンを上回る強力な活性を持ち、経口投与できる物質を合成すれば、強い睡眠作用を発揮するのではないか。もしそうだとすれば、体内由来の物質をもとにして、既存の睡眠薬とは違う、自然に近い睡眠薬ができるのではないか』という仮説である。後に、「ロゼレム」の臨床開発やマーケティングにおいて重要な意味を持つ“自然睡眠”というコンセプトが明確になったのも、この頃であった。

当時、武田の各研究所では、毎年12月に、翌年の研究計画をまとめた「年間計画」を研究本部に提出することになっていた<sup>29</sup>。大川・宮本ら睡眠薬研究チームは、その中に「メラトニン受容体作動薬」を研究テーマとして組み込んで提出した。しかし、研究本部の評価は芳しくなかった。「なぜそんな半世紀近くも前に見つかった古いモノを今更やるのか?」「メラトニンの活性を超えるのは容易ではない」という評価だったのである。これに対して研究チームは、次の2点を根拠に、「やらせて欲しい」と主張した<sup>30</sup>。

- (1) 自然に近い睡眠の実現可能性
- (2) アルツハイマー病にも効く可能性

第一の根拠は、「メラトニン受容体作動薬ならば自然に近い睡眠を実現できる可能性がある」という期待である。上述のように、当時主流の睡眠導入薬は、ベンゾジアゼピン受容体に作用して睡眠をもたらす「鎮静型」の睡眠薬（鎮静剤）であった。これは、脳全体の機能を抑制して寝かせるもので、睡眠が起こると同時に脳の機能全体も低下してしまう。記憶や運動系機能が低下し、筋肉も弛緩するために走ることもできない。「こういう睡眠は本当の睡眠ではないのではな

<sup>25</sup>メラトニン研究の歴史についてはPierpaoli & Regelson (1995) が詳しい。

<sup>26</sup>約1日（24～25時間）の周期で繰り返される生物学的リズムのこと。いわゆる体内時計。

<sup>27</sup>他には三環性化合物やブトクタミドなどが含まれていた。

<sup>28</sup>宮本は1993年7月、福田の後を継いで薬理チームのリーダーに就任した。

<sup>29</sup>このシステムは2008年現在も変わっていない。

<sup>30</sup>本プロジェクトは、もともと社長であった森田の指示によってスタートしたが、企業（武田）として優先すべきテーマという位置づけではなかった。そのため、上述の通り、本プロジェクトに投入される資源（人員）も少なく、またテーマ決定に際しても、研究本部からこうした意見が出された。

いか」と研究チームでは考えていた。

睡眠は、動物が獲得した特異的な意識状態である。睡眠状態に入っても、何かあればすぐに覚醒して動き回れるし思考もできる。それが“自然な睡眠”である。野生の草食動物が、ライオンなど肉食動物がいる場所で眠る場合、危険が迫ったらすぐに起きて逃げなければならない。人間も同様である。夜中に地震や火事が起きれば、音や臭いで目を覚まし、火を消す、逃げるといった認知・動作が必要である。しかし、鎮静型の睡眠薬ではそうした対応は取れない。既存の鎮静型（ベンゾジアゼピン系）睡眠薬は、学習記憶障害作用、筋弛緩作用、抗不安作用、抗痙攣作用<sup>けいれん</sup>など極めて多様な薬理作用を持っており、そのうちの1つが睡眠誘発作用である。そしてこの薬剤を睡眠導入薬として使った場合には、鎮静型の睡眠をもたらすと同時に、上述した依存症や薬物乱用などの有害問題を引き起こす可能性がある。こうした既存の睡眠薬に対して、自然の概日リズムを司っているメラトニンをより強力にして経口服用することができれば、安全性が高く、同時に、より自然に近い眠りを引き起こす睡眠薬を創製できる可能性が考えられた。

第二の根拠は、「メラトニンをベースとした睡眠薬が、アルツハイマー病（認知症<sup>31</sup>）に効くかもしれない」という期待である。上述の通り、当時の中枢神経薬グループのメインターゲットも認知症であったし、武田では、古くから認知症を重要テーマと位置づけて研究開発に取り組んできた<sup>32</sup>。今回のプロジェクトで、「メラトニンがアルツハイマー病と関係する」とチーム・メンバーが考えたのは、アルツハイマー病が、概日リズムと関係していると推測されたからである。アルツハイマー病の患者は、症状の進行とともに概日リズムが無くなっていく。重症の患者は、昼間は寝て、夜間に徘徊するようになる。もともと人間は、朝起きると体が活性化し、夜には活性が低下して眠るというリズムを持っているが、年を取るとこのリズムの振幅が弱くなる。年配者が昼間にウトウトしたり、夜早く寝て朝早く起きる傾向があるのも、このリズムが弱くなるからである。そしてアルツハイマー病の患者では、このリズムがほぼ消えてしまう。その原因がメラトニンにあると考えられた。

1980年代後半、メラトニンの一日の分泌量が年齢と共に直線的に減少していくこと、そしてアルツハイマー病の患者では分泌減少の程度が高く、最後にはほとんど無くなってしまおうという研究成果がナイル（N. Nair）らによって報告された（Nair et al., 1986）。このことから、武田の研究チームは、「認知症の患者にメラトニンの代わりになるもの（メラトニン受容体に作用する化合物）を飲ませてやれば、リズムが戻ってくるのではないか。だとすれば、メラトニンを強化

<sup>31</sup> 「認知症」という用語が使われるようになったのは2004年以降である。当時は「痴呆症」という用語が使われていた。  
<sup>32</sup> 1986年、武田は脳循環代謝改善剤「アバン」を発売した。ただし「アバン」は、薬事法上の再評価制度に基づく中央薬事審議会の答申を受け、1998年5月25日に薬価基準から削除され、事実上の承認取り消しとなった。1998年5月19日に出された中央薬事審議会常任部会による「アバン」を含む4成分の脳循環代謝改善薬についての再評価の答申は次の通りである。『これらの薬剤の薬理効果は否定されるものではないが、現在の医療環境の中で、これらの薬剤の慢性期の脳血管障害時の治療における医療上の有用性は承認当時に比較すると低下したものと考えられ、現時点における医療上の有用性は確認できなかった』（厚生労働省 web ページ：<http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1005/h0519-1.html>）。

した物質は、アルツハイマー病の治療薬<sup>33</sup>としても使えるかもしれない」と考えたのである<sup>34</sup>。

こうした主張をしたところ、反対意見はあったものの、研究チームの希望は聞き入れられ、「メラトニン受容体作動薬」<sup>35</sup>を新ターゲットとした研究が開始されることになった<sup>36</sup>。

### 3.3 創薬コンセプトの決定

「メラトニン受容体作動薬」をターゲットとしたプロジェクトで、研究チームが具体的に目標としたのは、メラトニンの欠点を補う物質の創製である。当時、薬剤としてメラトニンを服用した場合の大きな欠点の1つに「持続時間の短さ」があった。メラトニンは、服用後、脳に到達する前に大半が体内で分解されてしまい、血液中の濃度は30分程度で半減する（血中半減期30分）。そのため、睡眠作用時間が短く、催眠作用も強力ではなかった。さらに、メラトニンには「脳以外の場所でも作用してしまう」という問題もあった。メラトニンを経口服用した場合、目標である脳に到達する前に体内の各種器官を巡る。その際に、目的とする脳以外の部位に結合して、何らかの副作用を引き起こす可能性があった。これらの欠点を克服すべく、今回のプロジェクトでは以下の2つの目標が立てられた。

目標①：メラトニンよりも強力な薬理作用を持ち持続性も長い

目標②：脳以外の部位（受容体や酵素）に結合せず身体に悪影響を与えない

1993年12月、これらの目標達成を目指して、メラトニン受容体作動薬の探索研究が開始された。研究開始時点で、メラトニンには、MT1、MT2、MT3の3つの受容体があることが報告されていた<sup>37</sup>。このうちMT1、MT2は概日リズムに関係しており、睡眠にも影響することがわかっていた。一方、MT3に関しては、正確な生理機能は不明であり、睡眠には関与していないらしいこと、また、脳だけではなく、心臓、肝臓、腎臓などの各種臓器に分布しているといったことしかわかっていなかった。そこで研究チームは、MT1、MT2受容体のみを選択的に結合する（MT3受容体には結合しない）化合物の創製を目指すことにした。

目標化合物の創製にあたり、宮本ら薬理チーム<sup>38</sup>では、まず、ヒヨコの前脳を用いた化合物の結合試験系（評価系）の構築を検討した。ヒヨコの前脳は、MT1、MT2受容体に近いML1c受容体を多く含むことから、本評価に適切だと考えられたからである。ただし、同じメラトニン受容体でも動物

<sup>33</sup> 具体的には、認知症に伴う睡眠覚醒障害や関連の行動障害の治療薬。

<sup>34</sup> 薬理チームのリーダーであった宮本によれば、「正直言えば、最初はどちらかといえばアルツハイマー病の薬になる可能性の方が高く、むしろ睡眠薬になる可能性の方に確信を持ってない感じだった」という。

<sup>35</sup> メラトニンの受容体（“鍵穴”）に結合して、メラトニンと同様の薬理作用を示す化合物（“鍵”）のこと。

<sup>36</sup> メラトニン受容体作動薬研究の決定に際しては、この研究がアルツハイマー病薬につながる可能性があったことが重要であり、もしそうした可能性が無ければ、この研究テーマは許可されなかった可能性が高かったという。

<sup>37</sup> より正確には、研究開始当初、メラトニンの受容体はML1、ML2の2つに分類されていた。その後1995年頃に、ML1の受容体は実は2つであることが明らかにされ、ML1をMT1、MT2。ML2をMT3と表現するようになった。ここでは混乱を避けるため、MT1、MT2、MT3で統一する。

<sup>38</sup> 宮本政臣（リーダー）、加藤浩紀の2名。

種によって細かな点では違いがあり、ヒヨコの前脳を用いた評価系だけではヒトに効く化合物を見逃す可能性があった。そこで1994年3月、ヒヨコでの評価系構築の成功を受けて、ヒト型のメラトニン受容体（ヒトMT1受容体）を用いた評価系の構築に着手した。受容体クローニング（複製）などの関連研究の成果を踏まえて、1995年6月、ヒトMT1受容体の評価系が構築された。

一方、大川ら合成チーム<sup>39</sup>は、目標化合物の創製に向けて、次のように検討をすすめた。当時、メラトニン受容体作動薬としては、メラトニン自体を含めて3つの化合物が報告されていた（図1上段）。これを基に、チーム・メンバーは、これら3つに共通する構造（図1の①②③の円と楕円部分）については残す必要があるが、中心構造については他の骨格への変換が可能だと推測した<sup>40</sup>。そして多様な中心骨格をデザインし<sup>41</sup>、円・楕円部分を含む多数の化合物を合成して、上述のヒヨコの前脳を用いた評価系で薬効の有無を確認した<sup>42</sup>。その結果、1994年6月、ベンゾシクロアルケン誘導体が好ましい薬理作用を持っている可能性があることがわかった。この化合物は、構造に多様な化学的修飾を施せる点に特徴があった（図1下段）<sup>43</sup>。その特性を生かすことで、「メラトニン以上にメラトニン受容体（鍵穴）にピッタリと当てはまる化合物（鍵）を創製できるのではないか。そうすれば、メラトニン受容体のみを選択的に結合し、かつメラトニン以上の薬理活性を持つ化合物になるのではないか」と考えられた<sup>44</sup>。

<sup>39</sup>大川滋紀（リーダー）、内川治、深津考司の3名。

<sup>40</sup>化合物の合成（デザイン）は、まずはチーム・メンバー全員でアイデアを出し合い、その中からいくつかのアイデアを選んで分担して調べ、有効性を確認する。良さそうなアイデア（化合物）が明確になると、今度はその化合物の周辺を全員で調べる、というスタイルで進められた。研究の初期段階では、毎朝チーム・メンバーがホワイトボードを前にしてアイデアを出し合い、議論を重ねたという。

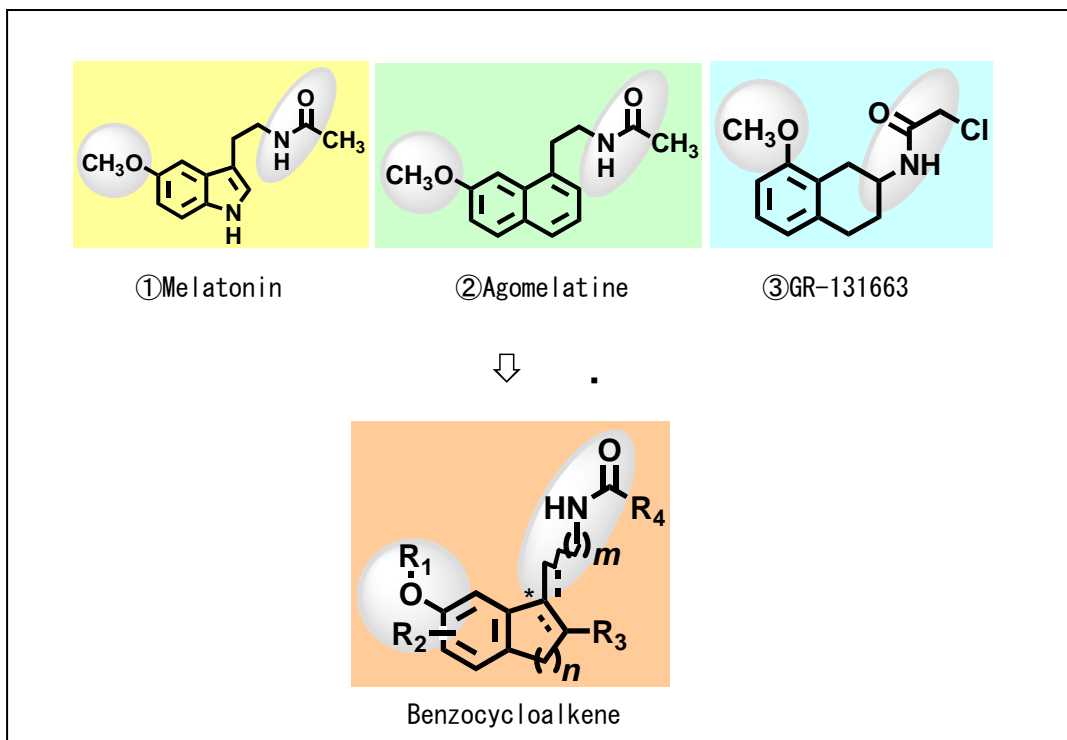
<sup>41</sup>合計で15種類ほどの中心骨格が作られた（内川・大川, 2006）。

<sup>42</sup>一般に、ひとつの化合物を作るのに十数段階の工程が必要とされるが、1日に進められるのは1か2、多くても3工程である。適切な反応条件を見つけるために試行錯誤が必要とされ、また、反応後の抽出や精製にも時間がかかる。2008年現在では精製などの自動化が進み、時間の短縮化が進んでいるが、当時は全て手作業だったため、ひとつの化合物を合成するのに2〜3週間、難しいものだと1ヶ月近くかかった。合成作業は複数の化合物を同時並行で進めることが可能であるが、それでも、一人の研究者が1ヶ月に合成できる化合物は平均で5〜6個程度であった。ちなみに、2008年現在でも10個に満たないという。

<sup>43</sup>たとえば、不斉炭素の導入、エンド二重結合の導入、エキソ二重結合の導入などが可能であった（内川・大川, 2006）。

<sup>44</sup>ただし、まだこの時点では、合成チームでも「神がつくりあげた構造（メラトニン）を超える化合物が果たして存在するのだろうか」（内川）という疑念も強かったという。

図1 メラトニン受容体作動薬の構造（3タイプ）とベンゾシクロアルケン誘導体



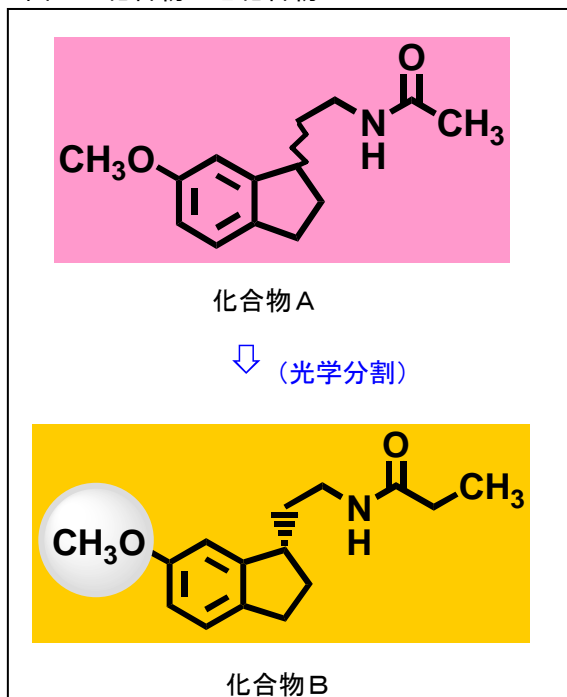
出所：内川・大川（2006）

有効性が明らかとなったベンゾシクロアルケン誘導体を軸に、多様な誘導体を合成した結果、1995年3月、メラトニンよりも強力な活性を示すインダン誘導体（化合物A）の発見に成功した（図2上段）。医薬品開発では、不斉中心（asymmetric center）を有する有効な化合物が見つかった場合、光学分割して両異性体（S体、R体）の評価を行い、どちらが有効な成分であるかを見極めるのが一般的である。そこで化合物Aについても光学分割し<sup>45</sup>、メラトニン受容体に対する結合作用を調べたところ、一方（S体）のみに強力な結合作用が認められることがわかった。これを受けて、S体を中心とした合成研究を続けた結果、1995年9月、メラトニンよりも2倍強力に受容体に結合するインダン誘導体（化合物B）が見つかった（図2下段）。その後、ハムスターの前脳を用いたMT<sub>3</sub>受容体への結合試験の結果から、化合物BのMT<sub>3</sub>受容体に対する選択性（MT<sub>3</sub>への結合しにくさ）は、メラトニンの約260倍に達することがわかった<sup>46</sup>。メラトニンの活性と選択性を超えた化合物Bの発見は、このプロジェクトにおける大きなブレイクスルーのひとつとなった。

<sup>45</sup> 光学分割は生産技術研究所（川田満グループ）が担当した。

<sup>46</sup> この間に、バイオ技術研究室（中濱和雄、樽井直樹ら）によって、光学活性体を大量に合成する方法が開発された。

図2 化合物Aと化合物B



出所：内川・大川（2006）

#### 4. 前臨床試験段階<sup>47</sup>

##### 4.1 メラトニンブーム

武田で以上の研究が行われていた1995年頃、はからずも世界中でメラトニン・ブームが起こった。きっかけは、イタリアの研究者ピエルパオリ（W. Pierpaoli）らがマウスの飲み水にメラトニンを加えて飼育したところ、平均寿命が20%も伸びたことを著名な学術雑誌で報告したことであった<sup>48</sup>。その後、メラトニンに関する様々な書籍が出版され、マスコミでも多く取り上げられた。アメリカでは、ドラッグストアでメラトニンが飛ぶように売れ、日本でも、昼のワイドショーで“不眠改善”や“老化防止”といったふれこみで盛んに取り上げられた。ピエルパオリの著書も『驚異のメラトニン』として翻訳出版された<sup>49</sup>。

こうした状況を受け、武田の研究チームのメンバーたちは「しまった！」と思ったという。上述の通り、この時点で武田はインダン誘導体（化合物B）に到達していたが、メラトニン・ブームにより、競合他社がメラトニンという研究ターゲットに気づく可能性が高かったからである<sup>50</sup>。

<sup>47</sup> ここでは、主に動物を対象とした試験を行った段階を「前臨床試験段階」と呼ぶ。

<sup>48</sup> Pierpaoli, Walter and William Regelson (1994) “Pineal Control of Aging: Effect of Melatonin and Pineal Grafting on Aging Mice,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91, 787-791.

<sup>49</sup> Pierpaoli, Walter and William Regelson (1995) *The Melatonin Miracle* (養老孟司監訳『驚異のメラトニン』)

<sup>50</sup> その一方で、社内からは、「マスコミで不老長寿の薬と騒がれるような“キワモノ”の研究をしているのではないか」といった目で見られることもあり、研究がやりにくい面もあったという。

後日分かったことだが、実際この時、メラトニンに注目していたのは武田だけではなかった。ブリistol・マイヤーズ・スクイブ (BMS) (米)、グラクソ・ウェルカム (英)<sup>51</sup>、セルビエ (仏)、イーライ・リリー (米) などの各社が、水面下でしのぎを削っていたのである。特にBMSは、武田と構造的にかなり近いターゲットを狙っていた。後に特許が開示されて明らかになったことだが、実はBMSは、武田の化合物Bと全く同じものを、約半年遅れで特許出願していたのである (内川・大川, 2006)。

## 4.2 動物評価系の構築

こうした中で、武田が他社に先駆けて有効な新薬 (「ロゼレム」) を開発できたポイントのひとつは、動物評価系の構築であった。上述したように、メラトニンは夜に多く分泌されて脳の機能を抑制し、睡眠を起こす。このメラトニンの作用を分析するに際し、競合他社の多くはラットやマウスを使っていた。確かに、ラットやマウスなどのげっ歯類は、人間と同様に、夜間にメラトニンの分泌が高くなる。しかし、げっ歯類は夜行性なので、メラトニンの分泌が高い夜間に、むしろ活動性が上がる。そのため、実はラットやマウスでは、メラトニンによる睡眠誘発作用を十分に確認できなかった。

そこで宮本ら薬理チーム<sup>52</sup>は、それまでの経験をもとに、ネコを用いて試験を行うことにした。ネコは、メラトニンの分泌量が昼間は低く、夜は高い。睡眠パターンも人間と似ている。つまり「メラトニンの分泌量が高い時に寝ている」という点で、メラトニンの効果測定に適切だと考えられた。動物の中で人間に最も近いのはサルであり、その意味ではサルでの試験が望ましい。しかし、後述するようにサルは試験実施の費用が高く、試験自体も難しい。そこで、まずはネコで確認することになったのである。

ただし、サルほどではないが、ネコでの試験も容易ではなかった。ネコは、種類や個体差の影響で、それぞれ睡眠のパターンが異なる。昼寝ばかりするネコは試験に不向きである。昼間きちんと起きているネコを選んで評価に用いなければならない。試験の初期の頃、研究チームでは大人しい性格を持つといわれるアメリカン・ショートヘアというネコを米国から買ったことがあった。しかし、このネコは、昼間は寝てばかりで使い物にならなかった。試行錯誤の結果、結局、ネコでの試験は日本の雑種を使って行うことになった。

このネコを使った試験から、ネコでも、メラトニンの睡眠効果を確認することができた。昼間にメラトニンを飲ませて部屋を暗くすると、見事に眠ったのである。当時はメラトニンによって動物が眠ることをきちんと示した研究報告は世界的にも少なく、この実験の意義は大きかった。

---

<sup>51</sup> 現グラクソ・スミスクライン (GSK)。

<sup>52</sup> 宮本 (リーダー) と西川久夫の2名。

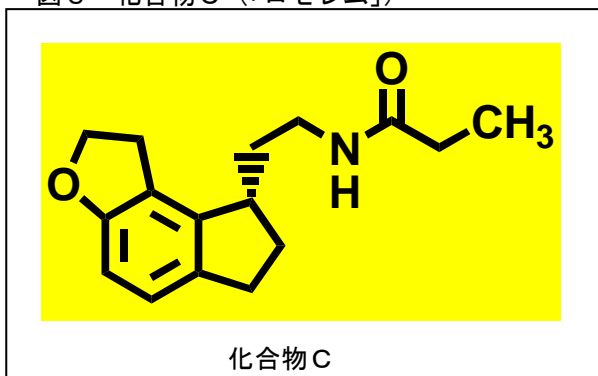
### 4.3 有望化合物Cの発見

一般に、医薬品開発の初期段階では、まずは試験管内（イン・ビトロ(*in vitro*)) で評価を行い、そこで良い結果が得られたものが生体内（イン・ビボ(*in vivo*)) での評価へと移行する。今回のプロジェクトでも、まずはヒヨコの前脳などを使って、イン・ビトロで受容体結合試験（binding assay）が行われた。その結果、上述の「活性」「選択性」の両面でメラトニンを超える画期的なインダン誘導體（化合物B）が見つかった。

1995年3月にネコ（イン・ビボ）での評価系を構築し、メラトニンの評価に成功していた薬理チームは、同年9月、化合物Bが見いだされたのを受けて、早速この化合物をネコでテストした。しかし、残念なことに、期待していたほどの効果は得られなかった。化合物Bはネコの生体内で容易に代謝、分解されてしまい、薬効が極めて低くなってしまったのである<sup>53</sup>。この結果を受けて、研究チームは、化合物B発見の喜びもつかの間、生体内代謝安定性の高い化合物を見つけるべく、探索研究を続けることになった。

再探索を開始したのは、化合物Bが発見されたのと同じ1995年9月末である。当時はそれほど普及していなかった最新の分析機器を用いて化合物Bの代謝物を分析したり、同化合物の代謝部位を想定して様々な化学修飾を行うなど、約半年ほど試行錯誤を続けた。その結果、1996年3月、代謝安定性の問題を解決する新たな化合物を発見した<sup>54</sup>。後に「ロゼレム」となる化合物Cである（図3）<sup>55</sup>。

図3 化合物C（「ロゼレム」）



出所：内川・大川（2006）

<sup>53</sup> 前出図2下段（化合物B）の円で囲んだ部分が代謝を受けやすい原因であった。

<sup>54</sup> この代謝問題の解決には、以前、合成チームが手がけ、こだわりをもっていたベンソフラン部分構造を導入した三環性インデノフラン環が大きく貢献した（内川・大川, 2006）。

<sup>55</sup> より正確には、化合物Cの基となる化合物の発見が1996年2月8日。それを光学分割し、光学活性体として化合物Cが得られたのが同年3月1日である。化合物Cは、薬効確認から一週間後の3月8日に、異例の早さで特許出願された。



#### 4.4 サルでの試験

こうしてネコでの有効性が確認されたものの、化合物Cを臨床試験に進めるかどうかを判断するためには、さらなる試験が必要であった。臨床試験は動物を対象とする非臨床試験とは異なって人間を対象とするため、事前に十分に安全性を確認しなければならない。さらに、研究開発費用も探索段階とは桁が異なり数十億円から数百億円もかかるため<sup>56</sup>、将来的に薬となる可能性についても十分検討する必要があるからである。

武田で化合物Cを臨床試験に進めるかどうかの検討が行われていた頃、米国ではメラトニン・ブームが更に加速し、不眠治療にも使われていた<sup>57</sup>。こうした背景から、武田社内では、「なぜ今、メラトニン受容体作動薬なのか。メラトニンがあれば十分ではないか」という批判が再燃した。研究チームは、その批判をかわすための研究も求められた。上述したように、化合物CはMT1、MT2に選択的に作用すること、睡眠誘発作用・持続時間の点でメラトニンより優れていることがネコでの試験から分かっていた。しかし、臨床試験に移行させるためには、ヒトと睡眠パターンが最も似ているサルで有効性を示す必要があったのである。

当時、メラトニンに関する研究結果では、昼間の投与では睡眠促進作用が見られるが、メラトニンの分泌がすでに十分に高い夜間の投与では、睡眠促進作用が非常に弱いことが示唆されていた。したがって、化合物Cをサルの夜間睡眠直前に投与し、睡眠潜時<sup>58</sup>が短縮して睡眠量が増えれば、メラトニンとの差異が明確となり、臨床試験を開始できると考えられた。薬理チームでは、この試験を化合物Cの臨床試験開始の重要な判断基準と位置づけ、「これで結果が出なかったらやめるくらいの覚悟」（宮本）で取り組むことになった<sup>59</sup>。

先にみたネコでの試験からも明らかのように、動物試験には様々な問題が伴う。サルでの評価系構築で最初に問題となったのは、試験対象の選定であった。ネコと同様に、サルにもいろいろな種類がある。気の荒いものは実験に向かない。また、一般にオスは凶暴なので実験には不向きである。試行錯誤を繰り返した結果、カニクイザルのメスを使うことになった。

その後も多くの問題が生じたが、その中でも研究チームが最も苦労したのは、評価装置の作成であった。武田がサルでの睡眠評価系の作成を始めた段階で、世の中には、サルで睡眠を十分に評価する方法・装置は開発されていなかった。既存の方法としては、「モンキー・チェア」と呼ばれる固定機（椅子）にサルを座らせて評価するものがあった。モンキー・チェアは、サルが脳波を測定する電極などをいじらないように両手を固定し、データ収集を容易にする器具である。しかし、「椅子に座り、手を拘束された状態では、自然睡眠ではないのではないか」というのが

<sup>56</sup> 一般に製薬業界では、探索段階では、研究員一人当たり年間3000万円程度の投資（費用）が必要といわれる。仮に一つのプロジェクトに10人コミットしたとすれば、年間数億円程度である。

<sup>57</sup> 米国でメラトニン・ブームを加速するひとつのきっかけとなったのが、1995年12月に発売されたRussel J. ReiterとJo Robinsonによる*Melatonin: Your Body's Natural Wonder Drug*という書籍であった（宮本, 2006）。

<sup>58</sup> 消灯あるいは就床時刻から睡眠開始までの時間。

<sup>59</sup> ネコに引き続きサルでの評価系構築も、宮本（リーダー）と西川の2名が担当した。

研究チームの考えであった。そこで、自然な睡眠を観察するために、椅子には座らず、自由に水も飲めるし手足も動かせる、そうした環境を構築すべく、試行錯誤が続けられた。

「自然な環境」を実現する上での最大の課題は、電極の取り扱いであった。脳波を測定するためには、サルの頭に電極を装着しなければならない。電極からはリード線が出て外部のコンピュータに接続される。しかし、サルは電極やリード線が気に入り、それを取ってしまうのである。様々な工夫を重ねた結果、解決策となったのは、リード線に“トゲ”をつける案であった。段ボールを固定する際に使われるプラスチック製のバンドをギザギザに切って接着剤でリード線に貼り付けてみたところ、最初、サルは触ろうとしたが、触ると痛いため、しばらくするとリード線に触らなくなった。そして1週間も経つ頃には、頭につけた測定装置やリード線にも慣れて、暗くなると眠る、明るくなると起きる、という行動をとるようになった。測定データで見ても、睡眠パターンは綺麗な概日リズムを刻み、そのパターンは人間とほぼ同様であった。

こうして、まずは通常の概日リズムを刻むことを確認した上で、化合物Cを投与した。その結果、投与しない場合と比較して、統計的に有意に早く眠ることがわかった（睡眠潜時の短縮）。また、睡眠の全体時間も長くなった（総睡眠量の延長）。メラトニンでも睡眠潜時の短縮傾向は見られたが、その作用は非常に短く、また、総睡眠量の延長効果はほとんど無かった。メラトニンのデータと比較しても、化合物Cの有効性は明確になったのである。

以上のサルでの試験結果を踏まえて、1996年12月、化合物Cは「TAK-375」という開発コードを付与され、臨床開発候補品として決定された。

## 5. 臨床試験段階<sup>60</sup>

### 5.1 臨床試験開始の決定

長期毒性試験など、臨床試験を実施する前提となる各種試験をクリアし、「TAK-375」の臨床試験を開始しようとした1998年秋の時点でも、米国でのメラトニン・ブームは続いていた。そのため、研究部門から「TAK-375」の研究開発を引き継いだ臨床開発部門などから、「既にメラトニンがあるではないか。なぜ今更「TAK-375」を開発する必要があるのか」という疑問がこの段階でも提起された。

当時の武田では、臨床試験開始<sup>61</sup>の「go or no-goの判断」は、研究本部、国際事業部、開発本部、製薬本部などの代表が集まる最高意思決定会議（MPDRAP領域委員会<sup>62</sup>）においてなされていた。この会議では、当該プロジェクトに関して、必要投資額、予想売上高、競合製品の状況、

<sup>60</sup> 人間を対象とした試験を行う段階。

<sup>61</sup> 武田社内では「S5」段階と呼ばれる。

<sup>62</sup> MPRDRAP委員会は、営業（Marketing）、生産（Production）、開発（Development）、研究（Research）、アライアンス（Alliance）、知財（Patent）の部門横断的メンバーによって構成される。武田では、1990年代からこうした部門横断的組織を設置し（当初はMPDRのみであり、2000年代に入ってAとPが追加された）、重点疾患領域ごとに「go or no-goの判断」を行っている。

シェアの推移等のデータを踏まえてプロジェクト評価（PE：project evaluation）を行い、進行中の他プロジェクトとの資源配分など社内状況を総合的に勘案し、臨床試験に進めるかどうか（go or no-go）が判断される。「TAK-375」の「go or no-goの判断」が行われたMPDRAP領域委員会において、「メラトニンで十分であり「TAK-375」の開発は必要ない」とする意見が出たのに対し、研究部門では、「TAK-375」開発の必要性を次のように主張した。

『メラトニンでは不十分だ。メラトニンは経口投与してもすぐに代謝されてしまい作用が弱い。メラトニンはMT3受容体にも結合するが、その作用は未知である。もともと体内で作られる物質だからある程度の安全性はある。しかし、脳から分泌される以上に、大量に経口服用した時にどうなるのかは確認されていない。それに対して「TAK-375」は安全性が十分に確認されているし、メラトニンよりも強力な作用を持つことがネコやサルから分かっている。メラトニンが分泌されているにも拘わらず十分寝られていない患者にも効く可能性がある。しかも、メラトニンは1回の服用で30分程度しか作用が持続しないが、「TAK-375」はより長時間持続する』

こうした主張が認められ、プロジェクト評価で「go」と判断されたことで、1998年10月、「TAK-375」の臨床試験開始が決定された<sup>63</sup>。

## 5.2 フェーズ I

### 5.2.1 日本からのスタート

「TAK-375」は、「世界同時開発」<sup>64</sup>が目標とされ、日本では1999年2月に臨床試験を開始し、米国でも同年6月に開始される予定であった。ところが、この計画は試験開始直後に変更を迫られることになる。医薬品の臨床試験は、日米欧ともに「臨床試験実施のガイドライン」により「フェーズ I」（健常人を対象とした試験<sup>65</sup>）、「フェーズ II」（患者を対象とした小規模試験）、「フェーズ III」（患者を対象とした大規模試験）と段階的に進めることが推奨されているが、日本で実施されたフェーズ I の最初の試験で、問題が発生したのである。

通常、フェーズ I 試験は、被験者に治験薬<sup>66</sup>を1日1回投与し、徐々に用量をあげていく「単

<sup>63</sup> 「TAK-375」の臨床開発が決定した時点で、研究部門の合成チームは解散され、リーダーである大川を除くメンバー2名は新たなテーマに従事することになった。活性・毒性いずれの面で見ても「TAK-375」以上に優れた化合物を発見するのは困難であろうという研究部門上層部の判断からであった。後述するように、臨床試験に入った後で、「TAK-375」に代謝の問題が生じ、追加試験のために合成作業が必要となったが、それにはリーダーであった大川が1人で対応することになった。

<sup>64</sup> 「世界同時開発」では、世界最大の市場である米国を優先しながら、日本でも遅れないように臨床開発を進めることがひとつの目標となる。米国を優先することで、「ブリッジング」（海外での臨床試験データを日本の試験に援用すること）も効率的にできる。世界同時開発は、社会的にみれば、いわゆる“ドラッグ・ラグ”（患者にとって有益な薬剤が海外では早く提供され日本では承認が遅いという問題）が解決されるメリットがあり、製薬企業にとっては利益の面でメリットがある。武田が世界同時開発を積極的に推進する1つのきっかけになったのは、2001年の武田國男社長（当時）による年頭挨拶であった（武田薬品, 2001）。このなかで國男社長は、01-05中期計画を視野にいれ、武田を「世界的製薬企業」にするための主要課題の1つとして「グローバル企業としての運営体制確立」を指摘し、これにもとづいて世界同時開発が推進された。「TAK-375」は、武田が世界同時開発に取り組んだ最初の事例である。

<sup>65</sup> 日本や欧州では健常人の男性。米国では男性と女性を半数ずつ実施することが定められている。

<sup>66</sup> 臨床試験を実施している薬剤のこと。ここでは「TAK-375」。

回投与試験」からスタートする。この試験の目的は、当該治験薬の薬物動態や副作用が発現する用量を明らかにすることにある<sup>67</sup>。単回投与試験をクリアすると、次に、血液中の薬物濃度の推移が定常状態に達するまで数日から数週間に渡って投与する「反復投与試験」<sup>68</sup>へと進むことになる。ところが「TAK-375」では、最初の単回投与試験において問題が見つかった。投与された薬剤（TAK-375）が、小腸から吸収され肝臓を最初に通過する際にほとんどが代謝されてしまい（肝初回通過効果）、動物での試験結果から予想された血中濃度の10分の1程度しか上がらなかったのである。このように著しく代謝を受けるようでは、通常、医薬品にするのは到底不可能であった。この代謝問題が明らかになったことで、社内では「すぐに中止すべきではないか」という意見が強まり、米国での試験開始は延期されることになった。

一般に、フェーズ I で開発が中止（延期）されるのは、非臨床の薬効薬理試験から推定される有効血中濃度をヒトにおいて達成できないと考えられる場合である。具体的には、

- ①副作用の発現により用量を上げられない
- ②代謝物の血中濃度がヒトにおいて異常に高く、安全性を担保できない
- ③吸収が著しく悪い、または非常に代謝を受けやすいために血中の薬物濃度が上がらない

といったケースである。このうち「TAK-375」では、②と③が懸念されたことになる。しかしながら、その後行われた追加試験等により、②については非臨床毒性試験から代謝物の安全性を担保できることが確認され、③については「TAK-375」は吸収性が高く薬効も強いことに加え、主代謝物が MT1/MT2 受容体に対する活性を保持していたことから、単回投与の臨床試験を行う上では問題が無いと考えられた。

こうして、総合的に評価すれば、「TAK-375」は安全性の面ではほとんど問題がなく高用量まで投与が可能であり、動物試験から推測される有効血中濃度に到達できると判断された。この判断を受けて、1999年11月、米国でもフェーズ I 試験が開始されることになった。

### 5.2.2 米国での試験：POC 試験

米国でフェーズ I 試験が開始された後も、「TAK-375」に対する武田社内での評価は依然として高くはなかった。臨床試験の最初の関門である薬物動態試験の結果が良くない場合、新薬として上市できる可能性はかなり低いというのが業界の常識だったからである。

こうした評価が一変したのは、米国における臨床試験の結果が出た時であった。「TAK-375」の米国における臨床開発を担当したのは、プリンストンにあった武田の100%子会社、武田ファ

<sup>67</sup> 一般に単回投与試験は、少ない容量で数人を対象として2~3日実施し、問題が無いことを確認した上で次の用量に進む。試験結果がでるのに1~2週間要することから、次の用量に進むために早く2週間、長い場合には1ヶ月程度かかる。用量は2倍ずつ上げていくことが多い。

<sup>68</sup> 連続して服用した場合の安全性や蓄積性などの確認が目的。

ーマシューティカルズ・アメリカ（TPA）である<sup>69</sup>。TPAでは、フェーズ I において日本と同様に単回投与試験を実施した後、反復投与試験を行う前に、「POC（Proof of Concept）試験」を実施することにした。POC試験とは、当該医薬品のコンセプトが正しいかどうか、より具体的には、非臨床試験で動物を対象として見られた効果が実際にヒトでも見られるかどうかを確認する試験である<sup>70</sup>。通常、POC試験は、新規な作用メカニズムを有する薬剤について、単回投与試験、反復投与試験を行った上で、フェーズ II（前期）試験として実施される。それに対してTPAでは、反復投与試験を実施する前に、前倒しでPOC試験を実施することにしたのである。

こうした通常とは異なる臨床試験を実施するきっかけとなったのは、TPAが医薬コンサルタントとして契約していたフジモリ博士（Dr. Masamoto Fujimori）の提案であった<sup>71</sup>。フジモリ博士は「第一夜効果（First Night Effect）をみれば単回投与であっても薬効がわかるのだから、時間のかかる反復投与試験をやる前に、POC試験として第一夜効果試験を実施してはどうか」と提案したのである。通常の医薬品は、健常人が1回飲んだだけでは正確な薬効はわからない。そのため、フェーズ I で反復投与試験によって安全性を確認した上で、フェーズ II で患者を対象としてPOC試験が行われる。しかし、睡眠薬の場合には、試験方法によっては健常人が1回服用するだけでも薬効を確認できる。フジモリ博士はこの点を指摘したのである。

「TAK-375」のPOC試験として提案された「第一夜効果」とは、「環境が変わることにより睡眠に影響がでる状態」をさす。一般に人間は、環境が変わると寝付きが悪くなったり睡眠が短くなったりする（一過性の睡眠障害）。POC試験では、被験者を睡眠検査室<sup>72</sup>で寝かせることで人工的に一過性の睡眠障害を生み出し、そうした状況下で、「TAK-375」を投与した場合と投与しない場合で、睡眠までの時間（睡眠潜時）や総睡眠量を比較することになった。

このPOC試験の前倒しがTPAから提案された時、武田の日本側では、当初、実施に慎重な意見が多かった。理由としては、①POC試験は、有効性を確認できるよう十分な症例数で行なう必要があることから試験費用が相当かかること。その一方で、②いわゆる「睡眠障害」と、環境が変わったことで生じる不安（第一夜効果）による「一時的睡眠障害」とは成因が異なっているため、この試験で「TAK-375」の有効性（コンセプト）が確認できるとは必ずしも言えないこと。さらに、③日本のフェーズ I 試験で代謝の問題が出ており、そもそも医薬品になる可能性が疑問視されていたこと、などがあつた。「見込みの低い医薬品に多額の試験費用をかけるのはムダではな

<sup>69</sup> 「TAK-375」は、他社とのコラボレーションではなく、TPA 単独で臨床開発された。なお、TPA は 2001 年にシカゴへ移転し、武田ファーマシューティカルズ・ノースアメリカ（TPNA）に社名変更されている。

<sup>70</sup> POC 試験は、先発製品がある場合には行わないでもよい。今回は先発製品がなかったために実施する必要があつた。

<sup>71</sup> フジモリ博士は、睡眠薬の専門家ではなかったが、医薬品全体に精通し、TPA の臨床開発全般にわたってアドバイスをしていた。「POC 試験の前倒し」についてはフジモリ博士のアドバイスが主要な役割を果たしたが、「TAK-375」の臨床開発に際して、TPA は、米国の主要な睡眠薬の専門家に幅広く相談しながら開発を進めていた。

<sup>72</sup> スリープラボ（sleep laboratory）と呼ばれる施設で、米国には当時から多数あつた。日本では 2008 年現在でも少数である。

いか」、というのが慎重派の意見であった<sup>73</sup>。

侃々諤々の議論が行われた末、最終的にはTPAの提案通り、POC試験の前倒しが決定された。武田がこの決定をした最大のポイントは、POC試験を前倒しすることにより、「TAK-375」という化合物のポテンシャルの判断（最終的な上市可能性に関わる「go or no-goの判断」）自体を前倒しできると考えたからである。より詳細な試験を前倒して実施して「TAK-375」の可能性を早期に見極めることで、仮に臨床開発を継続し、後に不具合が見つかった場合に発生する無駄な投資を避けることができる。武田の経営陣は、この点を重視したのである<sup>74</sup>。

こうして、2000年6月、結果が出なければ開発中止の可能性が高い状況下で、「TAK-375」のPOC試験が実施されることになった。この試験は、具体的には次のようにデザインされた<sup>75</sup>。被験者を3つのグループ、すなわち「TAK-375」の16mg（低用量）、64mg（高用量）を投与するグループ、偽薬（プラセボ(placebo))を投与するグループに分け、それぞれ就寝時刻30分前に投与する。各被験者には脳波計をつけ、睡眠検査室において、①睡眠状態になるまでの時間（睡眠潜時）と②総睡眠時間を測定し比較する。睡眠は個人差が大きいことから、被験者数（サンプル）を多く集める必要があるが、今回のケースでは1グループあたり120名、それを3グループ（低用量、高用量、偽薬）実施するために合計360名が集められた<sup>76</sup>。こうしたデザインに基づいてPOC試験が行われた結果、表1に示したように、「TAK-375」を投与したグループでは、睡眠潜時は有意に短縮し、総睡眠時間も有意に長いことが明らかとなった。

POC試験によって人での有効性がデータに基づいて明らかにされたことで、武田社内における「TAK-375」の評価は大きく変わった。「TAK-375」の“生みの親”である研究部門だけではなく、臨床開発部門や経営陣を含めて、社内全体がその有効性・将来性を認識したのである。

表1：POC試験の結果

	プラセボ（偽薬）	TAK-375 (16 mg)	TAK-375 (64 mg)
睡眠潜時（分）	24.6	14.1	15.5
総睡眠時間（分）	411.3	425.4	422.4

出所：Roth et al. (2005)

### 5.3 フェーズⅡ：用量設定試験

<sup>73</sup> 慎重派からは、「十数億円もの費用をかけて何もでなかったらどうするのか」「睡眠検査室で大規模試験をやる前に、まずは実際に患者に投与して確認すべきではないか」といった意見がでたという。

<sup>74</sup> この最終判断には、「睡眠薬であるからには、いわゆる「不眠症」の患者だけではなく、「睡眠不安（一過性の睡眠障害）」（今回のPOC試験で確認される状態）に対しても効果がみられなければ市場価値はない」という臨床開発部門の見解も影響した。

<sup>75</sup> こうした臨床試験の実施計画のことを「プロトコル」と呼ぶ。プロトコルは、臨床開発のリードタイムや成否自体に大きな影響を与えるため、適切なプロトコルを立案する能力（プロトコル・デザイン能力）は製薬企業の重要な組織能力の1つである（桑嶋, 2006）。

<sup>76</sup> 一般に製薬業界では、臨床試験1件当たり300万円程度かかるといわれる。これを基準とすれば、「TAK-375」のPOC試験には10億円強の投資が必要だったと推測される。

一般に、フェーズⅡ試験は「前期」「後期」に分けて行われる。前期試験では、少数の患者を対象として治験薬の有効性・安全性等が確認される。先に説明したPOC試験は、通常、この段階で行われる。一方、後期試験では、用量設定試験が行われる。「TAK-375」のケースでは、フェーズⅠにおいて前倒しでPOC試験を実施したため、フェーズⅡ試験は、前期・後期と分けずに（前期試験をとばして）用量設定試験が実施された<sup>77</sup>。

用量設定試験とは、患者にとって最適な薬剤の用量を明らかにする試験であるが、臨床試験の中でも製薬企業の能力やノウハウ（「プロトコル・デザイン能力」）が最も反映される試験の1つである（桑嶋, 2006）。通常は3種類（3用量）で試験を実施するが多いが、何種類（何用量）で実施するか、どの用量を選択するかは、きわめて重要な判断である。種類を多くすれば、それだけ最適用量を発見できる可能性は高まるが、同時に期間もコストも多くかかる。限られた種類の中で、どの用量を選択するかの見極めは難しい。コスト増を回避するために、「ある用量で失敗したら次は別の用量で…」と逐次的に試験を進めるアプローチもある。しかし、逐次的アプローチはコストを削減できる一方で、より多くの時間がかかってしまう。用量設定試験に多くの時間を費やした結果、他社に先を越され、機会費用<sup>78</sup>が大きくなる可能性も高い。試験費用や機会費用などをトータルで勘案しながら、試験に用いる用量の幅と群の数をいかに設定するかが、用量設定試験における「プロトコル・デザイン」の重要なポイントである。

「TAK-375」の用量設定試験のプロトコル・デザインを決定するにあたって、武田の臨床開発部門では多様な意見が出され、大きな議論となった。最終的には、通常より1つ多い4用量（4 mg、8 mg、16 mg、32 mg）の試験を同時並行で実施することになった。2001年9月から12月にかけて試験を実施した結果、主要評価項目として採用した脳波検査（客観評価）では、4用量の効果は「同等」との結果が表れ、用量に応じた効果の差（用量反応性）は見られなかった。ただし、副次評価項目として採用した患者の主観評価では、用量反応性が見られた。具体的には、4 mg、8 mg、16 mgと用量が増えるのに比例して効果が上昇し、32 mgでは上昇は見られなかった。つまり、患者の主観評価を基にすれば、用量反応性が観察され、さらに16 mg以上では効果増強はなかったことから、「16 mg」が最適用量だと推測された。

後述するように、睡眠薬の評価では、主観・客観の両方の評価項目が重視される。「TAK-375」の用量設定試験でも、主観・客観の両項目について評価されたが、最終的に監督官庁であるFDA（Food and Drug Administration：食品医薬品局）からは、後者（患者の主観評価）の結果をもとにして「用量設定ができています」と認められた。ただし、客観評価（脳波検査）では明確な用量反応性が見られなかったことから、フェーズⅢでは16 mgだけに絞らず、8 mgと16 mgの2用量で

<sup>77</sup> 先に説明したように、一般に「フェーズⅠ」は、健常人を対象とした試験段階をさし、「フェーズⅡ」は患者を対象として用量設定試験などを行う段階をさす。通常 POC 試験は「フェーズⅡ」で行われるが、“患者ではなく健常人を対象とした”という意味で、「TAK-375」の POC 試験は「フェーズⅠ」に分類できる。

<sup>78</sup> 本来は上市可能であった化合物を上市できなくなってしまうことによる損失。逸失利益。

試験を実施し、両者の有効差を再検討することになった。

## 5.4 フェーズⅢ

### 5.4.1 同時並行アプローチの採用

米国の臨床試験では、フェーズⅡの終了後、フェーズⅢを開始するに先だって、製薬企業と監督官庁であるFDAとの間で、「エンド・オブ・フェーズⅡ・ミーティング (end of phase II meeting)」と呼ばれるミーティングが実施される。このミーティングでは、それまで実施してきた臨床試験結果を基にして、フェーズⅢでどのような試験を実施すれば、製薬企業が希望する効能を取得できるかが相談される。「TAK-375」に関するミーティングは2002年6月に行われ、その結果を踏まえて、フェーズⅢのプロトコルがデザインされた<sup>79</sup>。

「TAK-375」のフェーズⅢのプロトコル・デザインにおける重要ポイントの一つは、「同時並行アプローチ」の採用による開発期間短縮である。具体的には、次の2つの意味で、同時並行的なアプローチが採用された。一つは、「2用量の同時検討」である。上述したように、「TAK-375」のフェーズⅡにおける用量設定試験結果は微妙であった。したがって武田には、「フェーズⅡにおいてもう一度用量設定試験をやり直す」という選択肢もあった<sup>80</sup>。しかし、やり直しをすれば販売許可申請は1年半から2年は遅くなってしまう。そして申請の遅れはそのまま上市の遅れに繋がる。近年の医薬品開発では、「特許申請が数日違いだった」というように、全世界の企業が熾烈な競争を展開している<sup>81</sup>。そうした中で、数年の遅れは致命的であり、場合によっては上市できなくなる可能性すらある。そこで武田は、臨床試験規模がある程度大きくなる事を覚悟して、フェーズⅢにおいて2用量を同時に検討することにしたのである。

もう一つは、「複数試験の同時実施」である。あるフェーズで複数の試験を行わなければならない場合に、1つの試験結果が出てから次の試験を開始する「逐次アプローチ」と、複数試験を同時に実施する「同時並行アプローチ」とがある。「TAK-375」のフェーズⅢでは、後者のアプローチが採用され、主要な4つの有効性試験がほぼ同時に開始された<sup>82</sup>。

こうした同時並行アプローチの最大のメリットは、「時間の節約（開発リードタイムの短縮）」にある。ただし、他の試験結果が分からない状態で同時に試験を進めるということは、そうしたメリットの一方で、仮にその治験薬の有効性や安全性に問題があると判明した場合に、無駄な試

<sup>79</sup> 上述の用量設定試験結果の評価と、それに基づくフェーズⅢでの検討用量の決定（8 mg、16 mgの2用量での試験実施）もこのミーティングのなかで行われた。

<sup>80</sup> 上述のように、医薬品の臨床試験は、人の生命と関連するという特性から、当局の作成するガイドライン（指針）に沿って進めなければならない。ガイドラインは法的に拘束力のあるものではないが、ガイドラインによる推奨とは異なる方法論を用いる場合には、その妥当性について科学的に十分な根拠をもって当局と折衝し、了解を得る必要がある。ガイドラインの枠組み内であれば、製薬企業に裁量の余地があり、その判断が当該医薬品の成果（試験結果など）に大きな影響を及ぼす場合もある。

<sup>81</sup> 4.1 で見たように、実際、「TAK-375」の開発プロセスでも、武田と競合企業はわずか数ヶ月違いで特許申請していた。

<sup>82</sup> 4つの試験の開始時期のずれは数ヶ月以内である。具体的には、2002年11月から2003年3月にかけて順次試験が開始された。



験（開発投資）をしたことにもなる。リードタイム短縮を可能とする同時並行アプローチは、大きなリスクも伴うのである。「TAK-375」のフェーズⅢ試験において、武田は、逐次アプローチによる開発費用の節約よりも、同時並行アプローチにより時間を節約し、機会費用（逸失利益）を少なくすることを重視したといえる<sup>83</sup>。

#### 5.4.2 大規模なフェーズⅢプログラムの実施

フェーズⅢの試験計画（プロトコル）が決定されると、治験薬をフェーズⅢ試験に進めるかどうかの最終決定（「go or no-goの判断」）が行われる<sup>84</sup>。臨床試験開始段階と同様に、全社的な意思決定機関であるMPDRAP領域委員会において、上市時期、予想される効能効果・用法用量、上市までにかかる開発費用、製造コスト、特許期間、販売戦略、売上げ予測といった情報をもとにプロジェクト価値（PE）が計算され、総合的な検討が行われた。その結果、「TAK-375」は「go」と判断され、2002年11月、フェーズⅢ試験が開始された。

フェーズⅢでは、一群で600～800例の試験が数本、全体で4200例を超える大規模な試験が行われた<sup>85</sup>。これは、ICH（日米EU医薬品規制調和国際会議：International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）<sup>86</sup>のガイドラインが、慢性的に服用される薬剤の申請にあたって要求する最低限の必要症例数1500例に比べて遙かに多く、武田にとっても過去最大規模であった<sup>87</sup>。こうした大規模なフェーズⅢプログラム<sup>88</sup>を実施するために、武田は「TAK-375」を最優先テーマと位置づけ、他プロジェクトの担当者を一時的に「TAK-375」の担当に切り替えたり、外部委託を活用するなど可能な限りの資源集中を行った。

<sup>83</sup> 5.3で見たように、武田は用量設定試験でも通常よりも多い4用量を同時並行で検討しており、「TAK-375」の臨床開発において、一貫して「スピード重視」の戦略をとったことがわかる。

<sup>84</sup> 武田では、各臨床試験結果を受けての「go or no-goの判断」は、まずは担当部門である開発本部で行われる。ただし、フェーズⅠやPOC試験の段階では、非臨床試験における薬効薬理、薬物動態、毒性試験の成績が判断の大きな根拠となるため、研究本部との意見調整も重要となる。開発本部としての見解が定まると、次のステップの提案と併せて、MPDRAPのコーディネーターである製品戦略部と協議が行われ、プロジェクトの価値が計算される。その結果がMPDRAP会議に報告され、審議・承認を経て、最後に幹部会議に諮られて正式な「go or no-go」として認められる。フェーズⅢへの移行は非常に大きな投資判断となるため、特に慎重な審議が行われる。

<sup>85</sup> 武田薬品ニュースリリース 2004年9月24日。

<sup>86</sup> 日本・米国・EUそれぞれの医薬品規制当局と産業界代表で構成される会議で1990年4月に発足した。ICHの目的は、「各地域の規制当局（日本では厚生労働省）による新薬承認審査の基準を国際的に統一し、医薬品の特性を検討するための非臨床試験・臨床試験の実施方法やルール、提出書類のフォーマットなどを標準化することにより、製薬企業による各種試験の不必要な繰り返しを防いで医薬品開発・承認申請の非効率を減らし、結果としてよりよい医薬品をより早く患者のもとへ届けること」にある（[http://www.pmda.go.jp/ich/ich\\_index.html](http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html)）。

<sup>87</sup> こうした大規模な臨床試験が実施された理由のひとつは、「TAK-375」の薬効領域と関係がある。一般に、重篤な疾患で有効な治療手段が確立されていない領域であれば、比較的少数の試験であっても（十分な有効性を示されれば）承認される見込みが高い。それに対して、患者数が多く、治療法も多数存在するような薬効領域では、既存の治療よりも有効性・安全性で優れていること（特に後者）を明確に示す必要があるため、フェーズⅢプログラムの規模（試験数は大きくなる。「TAK-375」の場合、①既存の治療法が存在する領域であったこと、②既存の治療法に安全性で問題（持ち越し効果、依存性など）があったため十分な安全性を示し差別化を図る必要があったこと、③効果が比較的マイルドであること（詳しくは後述）、といった理由から、多くの症例数が必要となった。

<sup>88</sup> 「プログラム」とは、あるカテゴリーで行われる複数の臨床試験群の総称である。したがって「フェーズⅢプログラム」は、フェーズⅢで実施された臨床試験群全体を指している。

ところが、この試験で思わぬ問題に直面することになった。上述の通り、通常、睡眠の効果を  
見るためには「主観評価」「客観評価」の2つの評価法が用いられる<sup>89</sup>。主観評価とは、ベッド  
に入って何分後に眠ったかを被験者本人に聞く評価法。一方、客観評価は、被験者がいつ眠った  
のかを脳波や眼電図、筋電図などで測定する方法<sup>90</sup>である。「TAK-375」のフェーズⅢプログラ  
ムでは、高齢者（elderly）と非高齢者（adult）の慢性不眠症患者それぞれにおいて、主観評価、  
客観評価を主要な有効性の効果指標とした試験を行った<sup>91</sup>。その結果、非高齢者における客観評  
価では明確に有効性が出たが、主観評価では明確な有効性はみられなかった。科学的（客観的）  
に、睡眠潜時や総睡眠時間で差が出ているにも拘わらず、主観評価で違いが出ないのは、不思議  
なことであった。

この疑問に対する答えは、フェーズⅢプログラムのデータを詳細に検討する過程で明らかにな  
った。実は、「TAK-375」の主観評価による試験は、睡眠日誌（患者日誌）を使って被験者の自  
宅で行っていた。被験者自身が、自宅での睡眠状況を日記につけるスタイルである。同じ主観評  
価でも、睡眠検査室で試験を行い、翌朝、医師の質問に回答するスタイルではきちんと差が出た。  
しかしながら、自宅に帰り、被験者自身がノートにつけるようになると差が出なくなったのであ  
る。このことから、被験者が、睡眠日誌を後日（たとえば1週間分）まとめてつけるなど、きち  
んとつけていない可能性（仮説）が考えられた。

この可能性（仮説）について、武田の臨床開発担当者がより強い確信を持ったのは、高齢者を  
対象とした主観評価試験の結果が判明した時であった。非高齢者では有意な差（「TAK-375」の  
有効性）が出なかったのに対し、高齢者では明確な差が出たのである。一般に、非高齢者は仕事  
が忙しく、毎日（毎朝）睡眠日誌をつけることは難しい。それに対して仕事を持たない高齢者は、  
毎日きちんと睡眠日誌をつけたと推測された。被験者がまじめに日記をつけるかどうかで実験結  
果が変わってしまう。こんなことも、武田の担当者にとっては、実際に試験をやるプロセスで初  
めて分かったことであったという。

そして、事後的には単なる“教訓”とも思われるこの試験結果は、当時の武田にとっては  
「TAK-375」の成否に関わる、極めて重要な意味を持っていた。というのは、この高齢者と非高  
齢者を対象とした試験は、当局との「エンド・オブ・フェーズⅡ・ミーティング」において重要  
試験と指定された5つの試験に含まれていたからである<sup>92</sup>。それにもかかわらず、2003年末に  
出てきた非高齢者の睡眠日誌による試験結果は、上述の通り「効果無し」であった。数百億円を

<sup>89</sup> 欧米の睡眠薬の臨床評価ガイドラインにおいては、脳波による他覚的（客観的）評価と睡眠日誌を用いた自覚的（主観的）評価のそれぞれで薬効を評価することが推奨されている。

<sup>90</sup> こうした睡眠状態に関する総合的な検査法をポリソムノグラフィ（polysomnography : PSG）と呼ぶ。

<sup>91</sup> 高齢者と非高齢者とに分けて試験を行ったのは、年齢・性別による薬物動態への影響を検討する試験において、高齢者の血中濃度が非高齢者のほぼ倍に上昇したことから、フェーズⅡで高齢者の用量を非高齢者の半量に設定したためである。

<sup>92</sup> 5つの試験とは、慢性不眠症患者を「高齢者」「非高齢者」とに分け、それぞれ「脳波」と「睡眠日誌」により評価する試験（4試験）、さらに、一過性不眠を対象とした試験（1試験）である。

投じた臨床試験の最終段階で、しかも決定的に重要な試験で最悪の結果が出たことで、開発部門は“お通夜”のような状態になったという。

それから数ヶ月間、意気消沈した状態が続いていたところ、2004年3月に高齢者での試験結果が届いた。「非高齢者で結果が出なかったのだから、当然、高齢者でもダメだろう」と半ばあきらめの気持ちで分析したところ、思いがけず「効果有り」との結果が得られた。高齢者と非高齢者とで結果が違った原因についても上述の通り明らかとなり、「これで申請できる！」と、開発部門全体が盛り上がったという<sup>93</sup>。

## 6. 販売許可申請と審査プロセス

### 6.1 「1800日ルール」

「TAK-375」の開発が進められている最中、武田では、臨床開発に関して「1800日ルール」と呼ばれる新しい制度が導入された。「1800日ルール」とは、「臨床開発開始から申請に至るまでを5年以内にすることを定めたものである。このルールに照らせば、「TAK-375」は2004年9月までに申請する必要があった。上述の通り、2003年12月の時点であきらめムードであったところ、2004年3月の思いがけない好結果を受けて、急遽、申請に向けて本格的に動き出すことになった。この時点では、期限の9月までは約半年あり、なんとか間に合いそうであった。

ところが、2004年4月、FDAとの「プレNDAミーティング」と呼ばれる販売許可申請（NDA：New Drug Application）のためのミーティングで、難問にぶつかることになった。FDAの承認プロセスでは、「120日セーフティ・アップデート（safety update）」と呼ばれるルールがあり、申請から120日後に、申請後も継続している安全性試験の結果を提出することができる。武田の臨床開発部門では、9月までに申請し、その後「120日セーフティ・アップデート」を利用して追加データを提出しようと考えていた。ところが、「プレNDAミーティング」の際、後日提出しようと考えていた試験結果を同時に提出しなければ申請として認めない、と言われてしまったのである。

追加提出を予定していた試験結果が出てくるのは8月であった。「8月に結果が出るものを9月に申請するなどとても無理だ」と、武田の臨床開発部門は、日米共に侃々諤々の議論になったという。それでも、経営陣から「会社の威信をかけて申請するように」と指示がでたことで、一

---

<sup>93</sup> 結果的には、FDAと「エンド・オブ・フェーズⅡ・ミーティング」で合意した5つの試験のうち、「非高齢者／睡眠日誌（主観評価）」では有効との結果は出なかった（ネガティブ）。ただし、FDAとの合意は「5つの試験を実施すること」であり、全てで有効（ポジティブ）でなければ申請できないという訳ではなかった。以下で見ていくFDAへの販売許可申請にあたって、武田は、①同じ非高齢者でも「脳波（客観評価）」の試験ではポジティブな結果が出ていること、②これを含めた他の4つの試験結果もいずれもポジティブであること、さらに、③「非高齢者／脳波」の試験においても、検査翌日、患者に行なったアンケート調査では、患者の自覚的な入眠時間短縮がみられたこと、などを根拠に、「ロゼレム」に入眠時間短縮効果があることを主張した。その結果、「ロゼレム」の有効性を検証する目的では、睡眠日誌は必ずしも有効な手段ではなかったと判断され、4つの試験によって「ロゼレム」の有効性が検証されたと認められることになる。

致団結して取り組むことになった。2004年1月に設立され、「TAK-375」の米国における臨床開発・申請手続きを手がけていた武田グローバル研究開発センター（Takeda Global Research & Development Center：以下TGRD）<sup>94</sup>のジョン・エイツ（John Yates）社長（当時）は「何とか目標を達成しよう。悪いがみんなのバケイションをキャンセルしてくれ」と言って開発担当者たちを鼓舞したという。

それから約4ヶ月間、米国ではTGRDの担当者、日本では米国とのパイプ役を務めた開発戦略部および臨床開発部門を中心に、缶詰状態の作業が続いた。申請資料の作成は、到着待ちの試験結果と独立で書ける部分は全て埋め、最後に試験結果とデータだけを記入すれば済むように進めた。TGRDは米国企業ということもあり、通常、残業することはほとんどないが、この時ばかりは多くの担当者が残業して申請書作成に取り組んだという。こうして、日米担当者が一丸となって取り組んだ結果、2004年9月22日、「TAK-375」は最終試験終了から僅か1ヶ月半後という通常では考えられない短期間でFDAに販売許可申請された<sup>95</sup>。目標通り、「1800日ルール」をクリアすることができたのである<sup>96</sup>。

## 6.2 FDAの査察と販売許可取得

一般に、販売許可申請後は、FDAから申請企業に対して、多くの質問やクレーム（要求）が来る。しかし、「TAK-375」に関しては、そうした問い合わせは一切来なかった。申請から2ヶ月後の2004年11月に「ファイル（file）」と呼ばれる事務手続き上の申請書類がそろっているという確認の連絡が来て以降、全く連絡が無かったのである。日本の担当者の間では「大丈夫なのだろうか」「まじめにレビューされていないのではないか」という不安も広がっていた。米国の薬事担当者からは「何も連絡が来ないということは、順調にレビューが進んでいる証拠だから心配しないでいい」と言われたが、それでも日本側では漠とした不安感が残っていたという。

そうした不安が解消されたのは、2005年3月、FDAから「武田のTGRDのオフィスに査察（inspection）に行きたい」と連絡が来た時であった。この連絡を受けて、武田の臨床開発担当者達は、日米ともに大喜びしたという。というのは、査察が行われるのは、FDAがその薬剤に販売許可を与えるつもりがある場合だけだからである。

2005年4月にFDAの査察が行われ、それから3ヶ月後の7月22日、「TAK-375」（一般名：ラ

<sup>94</sup> 武田の米国における臨床開発・申請活動を担当するために武田ファーマシューティカルズ・ノース・アメリカ（TPNA）の100%子会社として設立された。ジョン・エイツは初代社長。

<sup>95</sup> フェーズⅢ試験の規模にもよるが、欧米では通常、最後の試験の投薬終了から申請まで、半年～1年程度かかる。内訳としては、試験終了から報告書作成まで3-6ヶ月、さらに、CTD（common technical document）と呼ばれる日米欧三極共通の申請資料の作成に2-3ヶ月である。「TAK-375」のケースでは、大部分の試験は2004年1月に終了していたが、最後の試験が終了したのは同年8月初めであり、極めて短期間で申請したといえる。なお、販売許可申請された用量は「8mg」である。上述の通り、フェーズⅢでは8mgと16mgの2用量の試験が行われたが、有効性、安全性の面でもともに差があるという程ではなかったことから、低用量の8mgが選ばれた。

<sup>96</sup> 薬効分野にもよるが、当時、臨床開発開始から申請までにかかる期間は6～7年（2200～2500日）程度といわれており、それを「1800日」で実施した「ロゼレム」は、短期間で臨床開発・申請できたといえる。

メルテオン (ramelteon)) は「ロゼレム (Rozerem)」という商標で販売許可を取得した<sup>97</sup>。審査期間が10ヶ月というのはFDAの最短期間であり、10ヶ月で許可を受ける新薬はほとんど無い。いろいろクレームがつくのが一般的で、特に睡眠薬では2年以上かかるケースもみられる。

「ロゼレム」が短期間で許可を受けることができたポイントのひとつは、その「依存性の低さ」にあった。米国では、「ハルシオン」を睡眠薬としてではなく、気分が良くなる（ハッピーになる）から飲んでる人もみられる。「ロゼレム」の依存性の有無の確認は、サルを対象とした非臨床試験を実施した上で<sup>98</sup>、人でも試験が行われた。フェーズⅢにおいて、睡眠薬乱用経験者14名を対象として、「ハルシオン」「ロゼレム (TAK-375)」と偽薬（プラセボ）をランダムに与えて、ハッピーかどうかを聞いたところ、「ロゼレム」は、ほぼプラセボと同レベルで嗜好性がないことが明らかになった<sup>99</sup>。こうした特性から「ロゼレム」は、米国司法省麻薬取締局 (DEA) による規制を受けない初めての不眠症治療薬になり<sup>100</sup>、FDAからも高く評価され、短期間での許可取得につながったのである。

### 6.3 ブランド名の決定

「ロゼレム (Rozerem)」というブランド名は、自然睡眠の象徴である「REM (レム) 睡眠」を引き起こす“rise REM”のイメージから決定された。ただし、この名称が決まるまでには紆余曲折があった。当初、武田が「TAK-375」の製品名の候補としてFDAに申請していた商標は「ルニビア (Lunivia)」であった。しかし、「TAK-375」の審査中の2004年12月、セプラコール社 (米) の睡眠薬「ルネスタ (Lunesta)」(一般名: eszopiclone)の販売許可がおりた。この知らせを聞いた時、武田の担当者は真っ青になったという。「ルネスタ」という音の響きが、「ルニビア」と似ていたからである。

他の多くの製品・産業と同様に、製薬企業にとって製品名 (ブランド名) はマーケティング上、極めて重要な意味を持っている。グローバルな製品展開を行っている武田としては、日米欧の三極市場で製品名を統一したかった<sup>101</sup>。そこで武田は、製品名決定に際し、各国で商標調査を行った。その結果、事前に用意していた候補の中で、三極市場で唯一、他社 (他製品) とぶつからなかったのが「ルニビア」だったのである。実は、この名称自体も完全に“セーフ”だった訳ではない。ある市場で他社が類似した名前を商標として登録済みであったが、その製品が販売され

<sup>97</sup> 欧州では2007年3月に欧州医薬審査庁 (EMA) に販売許可申請が行われ、日本では2008年2月に厚生労働省に製造販売承認申請が行われた (武田薬品ニュースリリース2008年2月29日)。

<sup>98</sup> レバーを押すと薬剤や水が出る装置を使って「ハルシオン」や「水」と比較した結果、サルは「ロゼレム」ではほとんどレバーを押さず、「水」よりも押さないことが確認された。

<sup>99</sup> こうした睡眠薬乱用経験者を対象とした試験は日本では認められておらず、米国特有の試験である。

<sup>100</sup> 武田薬品ニュースリリース2005年7月23日。

<sup>101</sup> 国際展開を行っている医薬品には、日本と他国でブランド名が異なるものも多い。たとえば、武田の国際戦略製品に含まれる消化性潰瘍治療剤「タケブロン (日本名)」(一般名: ランソプラゾール) は米国では「プレバシド (Prevacid)」、同様に、高血圧治療剤「プロブレス (日本名)」(一般名: カンデサルタン) は米国では「アタカンド (Atacand)」のブランド名で販売されている。

の見通しが低いということで、武田が同社から商標を買い取ったという経緯があった。こうした準備をし、三極統一商標を実現するために「ルニビア」という名前に賭けていたために、「ルネスタ」（セプラコール社）の知らせを聞いて、担当者は青くなったのである。

不安を抱きながら早速FDAに問い合わせたところ、案の定、製品名を変更するように指示された。慎重に準備を進めてきた案が発売直前に却下されたことで、武田社内は大騒ぎとなった。社内の各部門では、「ルニビア」という商標を前提として、数ヶ月後の発売を視野にいれて様々な準備が進められていた。たとえば製剤部門では、製品名を製剤（錠剤）に印字する準備が既に整っていたが、それも変更しなければならなくなったのである。

2005年2月、急遽、代替案として用意していた2つの製品名をFDAに提出した。しかし、この案も翌月には却下されてしまった。両案に“ドル（Dor）”という綴りが含まれており、それが「ドリーム（Dream）」を連想させる可能性を指摘されたのである。「薬の名前に薬効を連想させるものを入れてはいけない」というのがFDAの方針であった。その後、いくつかの案を提出し、販売許可取得1ヶ月前の2005年6月21日によく受理されたのが「ロゼレム（Rozerem）」であった<sup>102</sup>。

#### 6.4 レーベル・ネゴシエーション

米国では、当該薬剤の「レーベル（Summary of Product Characteristics Labeling：説明書）」に書いてある内容しか、宣伝活動に使うことができない<sup>103</sup>。つまり、レーベルに書いてあることが、当該薬剤の有効性、安全性に関する全てのメッセージと位置づけられている。その内容に関して、製薬企業とFDAとの間で行われる交渉を「レーベル・ネゴシエーション（label negotiation）」と呼ぶ。

製薬企業にとって、販売許可を受けるための最終関門となる「レーベル・ネゴシエーション」が開始されるのは、「プデュファ・デート（PUDUFA date）」と呼ばれる審査最終日の約2週間前である。プデュファ（PUDUFA）とはPrescription Drug User Fee Actの略で、法律名にちなんでいる。臨床開発開始後、厚生労働省との間で行われる会議ごとに費用がかかる日本とは異なり<sup>104</sup>、米国では、販売許可申請をするまでは費用はかからない。「エンド・オブ・フェーズⅡ・ミーティング」をはじめ、種々の相談等にかかる諸費用（ユーザー・フィー）は、許可申請を行な

<sup>102</sup> こうした「ロゼレム」の製品名決定プロセスは、規制（当局）の影響を強く受ける医薬品産業に特徴的なエピソードだといえる。

<sup>103</sup> 「レーベル」は、日本では「医薬品添付文書」に相当する。日本の医薬品添付文書の記載内容は欧米に比べて情報量が少なく、また医薬品の宣伝活動に対する規制も欧米ほど厳しくない。このため、添付文書に記載が無い臨床試験の結果であっても、MR（医薬情報担当者）が医師に示して薬剤の訴求点とすることが実際には行なわれている。ただし、どんなデータでも使えるということではなく、欧米の大規模な学会で発表されていたり、有力な医学雑誌に掲載されている論文等でないと、医師に取り合ってもらえない可能性が高いという。

<sup>104</sup> 一般に数百万円程度。

う企業が、申請の際に支払う費用によって賄われるのである<sup>105</sup>。

通常、「レーベル」は、A4で20ページほどの分量がある。内容には、薬剤の名前、化学構造式、薬効・薬理作用、効能・効果、臨床試験成績などが含まれる。製薬企業としては、ここでするだけ良いことを書きたいが、プラセボ（偽薬）と実薬の差をはじめとした客観データを示す必要があるし、また、副作用の件数なども明示する必要がある。そうしたデータの解釈や説明の記述について、製薬企業とFDAの間で、文字通り“交渉（ネゴシエーション）”が行われるのである。

「ロゼレム」の「レーベル・ネゴシエーション」に際して、武田は5～6名の担当者からなるチームを編成し、FDAの担当者と交渉を行った。この交渉において、武田にとって最も重要なポイントの一つは禁忌事項<sup>106</sup>の程度であった。「レーベル」には、「禁忌（contraindication）」「警告（warning）」「注意（precaution）」といった項目が含まれている。この順番で危険の高さを表しており、「禁忌」や「警告」などの制約が多いと薬として使いにくくなり、マーケティングにも大きな影響が出る。

実は、「ロゼレム」は、薬物相互作用試験の際に比較的大きな問題が見つかっており、これらの項目のどれかがレーベルに含まれる可能性が高かった。薬物相互作用試験とは、当該薬剤を他の薬剤と併用した場合にどのような問題が生じ得るのかを確認する試験である。問題が生じた薬剤については、併用が禁止される場合もある（併用禁忌）。したがって、仮に、広く使用されている薬剤との間で問題が生じれば、当該薬剤の使用範囲は限定されてしまう。その意味で、薬物相互作用試験の結果は、当該薬剤の売上に大きな影響を及ぼす可能性がある。

「ロゼレム」の相互作用試験で問題となったのは、「フルボキサミン（一般名）」と呼ばれる鬱病の薬剤との併用であった。「フルボキサミン」が「ロゼレム」の代謝を阻害する作用を持っていたのである<sup>107</sup>。通常、相互作用は2倍～3倍程度が許容範囲で、5倍を超えたら併用してはいけないといわれる。ところが今回のケースでは200倍近い値がでた。この結果からすると、「ロゼレム」は「フルボキサミン」と併用禁忌となる可能性も考えられた。FDAとの「レーベル・ネゴシエーション」では、相互作用試験結果をどう解釈し、「レーベル」に具体的にどのように記載するかが議論された。その結果、最終的に「フルボキサミン」との併用は「禁忌」ではなく「警告」として記載されることになった。

上述のように、広く使用されている薬剤との併用ができなくなれば、マーケティング上の影響も大きい。場合によっては、発売中止を検討しなければならないこともある。しかし、武田にとって幸いなことに、「フルボキサミン」の米国でのシェアはそれほど高くなかった。したがって、

<sup>105</sup>この制度は、「FDAを使って許可を取得したもの（ユーザー）が審査にかかった全ての費用を持つ。許可取得に至らなかったものについては費用を負担させない」という考えに基づいている。

<sup>106</sup>業界では一般に“しぼり”と呼ばれる。

<sup>107</sup>この問題が明らかになったのは2002年10月-11月頃であった。

仮に「禁忌 (contraindication)」になったとしても、「ロゼレム」の売上に直接大きな影響はないと予想された。それでも、「併用禁忌」と記載されるのと「警告」止まりであるのとでは、医師の受ける印象は大きく異なる。その意味では、FDA から「禁忌」ではなく「警告」と判断されたことは、「ロゼレム」のマーケティングにおいて極めて重要な意義があった。

## 7. マーケティング・販売の戦略

### 7.1 ターゲット・セグメントの決定と販売体制の構築

「ロゼレム」のマーケティング・販売戦略における最大の課題は、「ターゲット・セグメント」をどうするかであった。“自然な睡眠”という「ロゼレム」の主要コンセプトに基づき、当初は処方箋薬を使用していない人へのアピールを検討した。しかし、通院もしていない人にいきなり処方箋薬を使ってもらうことは極めて難しい。そこで、まずは処方箋薬のセグメントを攻めることになった。具体的には、既存の他社睡眠薬からの切り替えである。

しかし、これにも非常に大きな困難が伴った。上述のように、既存の睡眠薬の主流はベンゾジアゼピン系の鎮静作用を伴うものである。ベンゾジアゼピンを使うことに慣れた患者は、「眠りとは鎮静である」と、無意識のうちに認識している可能性が高い。そうした潜在的な認識を変えるのは至難の業と予想された。いくら“自然な睡眠”と強調しても、鎮静作用と比べれば「効き目が弱い」と感じてしまうからである。それでも、地道な努力を続け、徐々に“自然な睡眠”というコンセプトを浸透させていくことになった<sup>108</sup>。

「ロゼレム」の米国での販売活動を担当したのは、武田ファーマシューティカルズ・ノースアメリカ (TPNA) である。当初、「ロゼレム」の販売には 1000 人の Rep (sales representative : 販売員)<sup>109</sup>が投入された。内訳は、TPNA 自前の Rep が 500 人、CSO (Contract Sales Organization : 医薬品販売業務受託機関)<sup>110</sup>との契約に基づく外部の Rep が 500 人であった<sup>111</sup>。米国全体を 50 の地域に分け、それを 1000 人でカバーする体制 (単純計算で 1 地域 20 人) が取られたのである。発売から 1 年 5 ヶ月後の 2007 年 2 月には、アボット・ラボラトリーズ社 (米) との合弁会社 TAP ファーマシューティカル・プロダクツ (TAP Pharmaceutical Products, 米国イリノイ州) からの応援 500 人が加わり、1500 人体制に強化された<sup>112</sup>。

<sup>108</sup> 2004 年に武田が行った既存の不眠症治療処方薬を服用している患者 241 名を対象とした意識調査によれば、約 64% が「習慣性が心配」「強すぎて心配」などと回答した (池谷, 2006)。「ロゼレム」のターゲットは、こうした既存の処方薬に不安を持つ患者であった。

<sup>109</sup> 日本における MR (Medical Representative : 医薬情報担当者) に相当する。

<sup>110</sup> 製薬企業などの依頼を受けて自社で雇用している Rep (MR) を派遣する企業。

<sup>111</sup> この 1000 人の Rep は「ロゼレム」の営業・販売がメイン (“ファースト・コール”) であったが、武田がセファロン社 (米) から導入した向精神薬「プロビジル (Provigil)」などの営業・販売もサブ (“セカンド・コール”) で担当した。

<sup>112</sup> TAP ファーマシューティカル・プロダクツは 1985 年、国際戦略製品のひとつ「リユープリン」の米国での共同開発・販売を目的として、武田がアボットと折半出資で設立した企業である。設立時の社名は TAP ファーマシューティカルズで、その後 1995 年に TAP ホールディングス、2000 年に TAP ファーマシューティカル・プロダクツと社名変更された。なお、2008 年 3 月 19 日、武田とアボットの間で、均等な会社分割により TAP ファーマシューティカル・プロダクツを武田の 100% 子会社である武田アメリカ・ホールディングス株式会社 (Takeda America Holdings, 米国ニューヨーク州) の



これら「ロゼレム」の販売活動に投入された Rep は、武田が「ロゼレム」に先だって米国で販売した国際戦略製品「ルプロン（日本名：リュープリン）」（前立腺癌治療薬）や「プレバシド（日本名：タケプロン）」（消化性潰瘍治療薬）の時よりも圧倒的に多い。その理由は、「ロゼレム」の疾患領域特性と関係がある。すなわち、たとえばガンの薬であれば、Rep はガンを診察する大病院の医師だけを回ればよい。処方する医師や病院が特定される薬剤の場合、国土の広い米国であっても、Rep は 200～300 人、多くても 500 人いれば十分といわれる。ところが不眠治療薬はそうはいかない。大病院のみならず、一般開業医も多く処方するし、処方箋を出す診療科目も内科、精神科、神経外科など多様である。そのため、米国全土をカバーするためには、1000 人を超える Rep が必要となるのである。

こうした Rep の活動に加えて、「ロゼレム」のマーケティングでは、テレビや新聞による、患者と医師に対する直接宣伝（DTC：Direct to Consumer）も実施された。DTC は、日本では禁止されている宣伝方法であるが、“自然な睡眠”という新たなカテゴリーの製品を浸透させる上で有効なアプローチと考えられ、採用されることになったのである。

## 7.2 価格戦略

2005 年の発売時点で、「ロゼレム」と競合する主たる既存の睡眠導入薬としては、サノフィ・アベンティス社の「アンビエン（Ambien）」「アンビエンCR（Ambien CR）」、およびセプラコール社の「ルネスタ（Lunesta）」の 3 製品があった。「アンビエン」および「アンビエンCR」の合計で市場の 60-70% を占め、「ルネスタ」が 15% 程度を占めていた。こうした市場に参入するにあたり、武田は「低価格戦略」を採用した。当局が薬価を設定し、企業に価格決定権がほとんど無い日本とは異なり、米国では自由価格制度が採られている。したがって、競合製品が無い画期的製品であれば、理論的にはメーカーは言い値で価格をつけることも可能である<sup>113</sup>。しかしながらその一方で、競争が激しい場合には、競合製品との差別化可能性など、市場での競争を視野にいたった価格設定をする必要がある。

「ロゼレム」には、「鎮静型睡眠」に特徴づけられる既存の睡眠薬に対して、「生理的睡眠（自然睡眠）」という、製品コンセプトや薬理作用上の明確な差別化ポイントがあった。既存の競合品は、旧世代の睡眠薬よりは安全性が高まっているものの、いずれも「GABA アゴニスト」であり、本質的に「鎮静型」に伴う諸問題（副作用）は解決されていなかったのである。

一般に、製品が差別化されている場合には、価格競争になりにくい。その意味では、「ロゼレム」は、既存の競合製品と同等か、より高い価格で市場参入する選択肢もありえた。しかし、上述のように、既存の処方睡眠薬の服用者は「眠りとは鎮静である」と、無意識のうちに認識して

---

100% 子会社にすることが合意された（武田薬品ニュースリリース 2008 年 3 月 20 日）。

<sup>113</sup> 現実には、メーカーの意向のみで価格が決まるわけではないが、日本に比べればメーカーの裁量の余地は大きい。

いる可能性が高かった。そうした認識を変え、既存薬から「ロゼレム」へと切り替えを進めるためには、既存薬よりも低い価格を設定し、普及を促す必要がある。そこで武田は、表2に示したように、既存薬よりもかなり低い価格で「ロゼレム」を市場導入したのである<sup>114</sup>。

表2 一錠あたりの価格（ドル）<sup>115</sup>

	2005年	2006年	2007年
アンピエン	3.2	3.4	4.5
アンピエン CR	-	3.4	3.7
ルネスタ	3.7	4.0	4.2
ロゼレム	-	2.7	3.2

出所：RED BOOK各年より筆者作成

### 7.3 プロダクト・ストラテジー・チーム (PST)

以上みてきた「ロゼレム」の販売・マーケティングに関する戦略を決定する上で重要な役割を果たしたのが「プロダクト・ストラテジー・チーム (Product Strategy Team：以下、PST)」である。PSTは、重要製品の戦略を迅速に立案・遂行することを目的に、武田が2005年4月に導入した新しいシステムである。武田の新薬開発プロセスにおいてPSTが組織されるのは、化合物の有効性や安全性がある程度確認され、臨床試験開始が可能と見込まれる段階 (S5) である。PSTは、研究・開発・製薬・マーケティング・特許・アライアンスなどMPDRAP委員会に関わる各部署の担当者を中心に構成される。製品戦略部の担当者がとりまとめ役となり、チーム内で当該化合物の様々な問題を洗い出し、その結果を基にしてMPDRAP委員会で「go or no-goの判断」をすることになる<sup>116</sup>。

このPST制度導入によって武田の研究開発プロセスにもたらされた最大の成果の1つは、開発スピード (特に意思決定スピード) の向上である。従来、武田では、研究部門がある化合物の臨床試験を実施したいと考えた場合、臨床開発、製薬など関係各部門と個別に交渉し、その上で取締役会にかける必要があり時間が掛かった。それに対してPSTでは、MPDRAP関係者のほかTPNA (米国販売担当)、TGRD (米国臨床開発担当) など、海外を含めた関係部門の担当者が参加し

<sup>114</sup> 「ロゼレム」の価格に関する記述は、RED BOOKのデータを基礎にしている。Red Bookは必ずしも正確な市場価格を表している訳ではないが、大まかな傾向を示しているといわれる。

<sup>115</sup> 「アンピエン」の2005年の値は「10 mg」(常用量)の価格を示している。「5 mg」(高齢者、虚弱者用)は2.6ドルである。「アンピエン」の2006年、2007年を含め、その他の製品では用量による価格の違いは無い(『Red Book』各年より)。ちなみに、こうした複数用量を同一価格に設定する方式は「フラットプライス制」と呼ばれ、海外の自由価格制度下における企業の価格戦略のひとつとなっている。「フラットプライス制」が採用される理由(動機)としては、(1)大規格が汎用(常用量)である場合に、非汎用である小規格を大規格と同一にすることによって小規格の採算性を図る。(2)大小の規格の価格を同一にし、大規格で割安感、小規格で割高感が醸成されることにより、効果が強い大規格への処方誘引と当該製品のシェアアップを図る、などが指摘されている(厚生労働省 web ページ <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/05/dl/s0518-2c.pdf>)。

<sup>116</sup> PSTは1チームあたり十数人で構成される。研究本部や開発本部の担当者のほとんどは専任であるが、製品戦略部や特許関係の担当者は兼任の場合もある。リーダーは製品戦略部の担当が多い。

ているためまとめて議論できる。また従来は、研究、開発、製薬などの各部門の現場情報は、現場担当者からそれぞれのトップ（研究本部長、開発本部長、製薬本部長）に伝えられ、トップから関連部門のトップを経由して先方の現場へ降りていく、という流れであった。それに対してPSTでは、現場の関係者全員が集まった場で議論し、その結果を直接経営層に報告する、という形に変わった<sup>117</sup>。PST制度の導入により、横・縦の両方でコミュニケーションの効率化が進んだのである。しかも、ある薬剤に関する判断の大部分はPSTのリーダーに任されている。当該PSTに対しては、たとえ担当部門長（研究本部長や開発本部長）であっても、直接意見を言うことはできない。PSTの結論として担当部長会に報告された時に、初めて意見を言うことが可能となる<sup>118</sup>。こうした権限委譲も意思決定スピードの向上に貢献し、従来に比べて迅速な判断・開発が可能になったのである。

武田がPST制度を導入した2005年4月の時点で、「ロゼレム」は既に販売許可申請に近い段階であったが、この段階からPSTが適用されることになった。リーダーには、研究部門で薬理チームの責任者であった宮本政臣が就任した。PSTの導入により、「ロゼレム」プロジェクトも、意思決定スピード向上をはじめとしたメリットを享受したが、そのなかでも特に重要だったのは「ビジネス全体の見通しがたったこと」（宮本）であったという。7.1で見た「ロゼレム」のマーケティング戦略（ターゲット・セグメントやキー・メッセージをどうするか）や販売戦略（武田単独でやるか外部のサポートを受けるか、何人体制で売るか）などは、全てPSTを中心に検討された。研究、開発、生産からマーケティングに至るまで、各機能部門に横串を通す横断的チームがあったことで、上市後までを視野に入れ、製品ライフサイクル全体を見据えたビジネスモデルを描くことが可能となり、よりスムーズな市場導入が可能となったのである<sup>119</sup>。

#### 7.4 ローンチ・ミーティングと販売開始

以上のプロセスを経て、2005年9月26日、米国で「ロゼレム（Rozerem）」（8mg）の販売活動が開始されることになった。その1週間前の9月19日、テネシー州のナッシュビルで、発売に向けての決起大会（launch meeting）が開催された。「ロゼレム」の販売・マーケティングに従事するRepを約1000人集めた大規模な式典である。米国で6年ぶりとなる新薬の発売記念式典のために、日本からは長谷川閑史社長をはじめとした数名、TPNA（武田ファーマシューティカルズ・ノースアメリカ）からはMark Booth社長やDean Hart副社長（販売部門責任者）、Richard Daly上級副社長（マーケティング部門責任者）などが出席した。

<sup>117</sup>これにより、現場担当者同士の率直な意見交換も促進されることになったという。

<sup>118</sup>無論、まったく意見を反映できないわけではないが、担当部長会の前段階では、PSTの担当者を通して伝えることになる。

<sup>119</sup>「ロゼレム」プロジェクトでは、PSTは販売許可申請段階から導入されたため、武田の新薬開発プロセス一般においてPSTがどれだけ効果を発揮しているのかについては、本事例だけでは十分判断できない。

式典翌日の9月20日と21日には、Repに対する大規模研修が実施された。1000人のRepを10人ずつ100チームに分け、「ロゼレム」の製品知識習得や医師に対する説明のロールプレイング訓練などが行われたのである。医療用医薬品の売上はRepの活動に大きく左右される。したがって、Repには、製品知識や説明方法を習得すると同時に、高いモチベーションを持って販売・マーケティング活動を行ってもらう必要がある。「ロゼレム」のPSTリーダーとして式典および研修に参加した宮本は、通常、R&D担当者がRepと直接コンタクトできる機会はほとんどないことから「このチャンスを逃してはいけない」と考え、この2日間、可能な限り多くのチームに顔を出し、声がかかるまで開発者としての熱意を伝えて回ったという。

こうして2日間の研修を終えた1000人のRepは、2005年9月26日、全米50の地域に分かれて「ロゼレム」の販売活動を開始した。

#### 7.5. 「ロゼレム」の市場成果と戦略的意義

2006年度の「ロゼレム」の売上は8800万ドルで、米国で販売を担当しているTPNA（武田ファーマシューティカルズ・ノースアメリカ）の総売上高の3.4%を占めている<sup>120</sup>。現時点での「ロゼレム」の売上高はそれほど大きくないが、売上面での貢献とは別に、「ロゼレム」の開発は以下の2点で武田にとって戦略的に大きな意義があった。

ひとつは武田の製品戦略と関わるもので、中枢神経疾患領域のパイプラインの創出である。「ロゼレム」以前の武田の国際戦略製品は、「リュープリン」「タケプロン」「アクトス」「プロプレス」の4つであった。これらの主力製品を柱として、武田は「生活習慣病」（アクトス、プロプレス）、「癌」（リュープリン）、「消化器・泌尿器疾患」（タケプロン、リュープリン）を重点疾患領域としてきた。今回、「ロゼレム」が開発されたことで、「中枢神経系疾患」が新たな柱として追加され、「睡眠障害」の他に「アルツハイマー病」「急性脳梗塞」「うつ・不安」といった新分野への進出が検討されている（大川, 2006）<sup>121</sup>。

もうひとつは、既存の睡眠導入薬とは異なる「自然睡眠」という新カテゴリーの製品を他社に先駆けて開発し、業界におけるプレゼンスが向上したことである。米国では3人に1人、日本では5人に1人が睡眠障害を煩っているといわれる<sup>122</sup>。こうした潜在需要の大きい睡眠薬市場に対し、武田は、記憶障害や運動障害、依存症などの有害作用を誘発する既存の「鎮静型」とは異なる新たなアプローチに基づく新薬を導入した。欧米では、ある薬効領域で最初に市場導入され

<sup>120</sup> TPNAの主力製品は糖尿病治療薬「アクトス」である。2006年度の売上高は23億6800万ドルで、TPNAの総売上高の90.5%を占めている。

<sup>121</sup> 実際、2007年9月、武田はルンドベック（Lundbeck）社（デンマーク）と、同社が創製した気分障害・不安障害治療薬について、米国および日本で共同事業化する契約を結んでいる。この契約について武田の長谷川閑史社長は『…今回の契約締結により当社の重点疾患領域の一つである中枢神経系領域の強化につながるものと期待しています』と述べている（武田薬品ニュースリリース2007年9月5日）

<sup>122</sup> 米国における睡眠障害市場（18歳以上の潜在患者数）は7600万人と推測されている（池谷, 2006）。

た画期的新薬のことを“First in Class”と呼ぶが、「ロゼレム」は既存のベンゾジアゼピン系（鎮静型）の睡眠薬が支配的であった市場において「自然睡眠」という新たなカテゴリーを創出した点で、まさに“First in Class”の新薬であった。今後、睡眠薬市場において「鎮静型」から「自然型」へと主流がシフトするとすれば、武田がその橋頭堡としての役割を担ったことになる。

## 8. おわりに

本稿では、医薬品産業における新薬開発の事例として武田の不眠症治療薬「ロゼレム」を取り上げ、そのイノベーション・プロセスとマネジメントを詳細に分析した。武田が「ロゼレム」の開発に成功した要因は多様であるが、世界の競合企業に先駆けて市場導入を果たしたという意味での重要ポイントのひとつは「スピード（リードタイム短縮）」であろう。「ロゼレム」プロジェクトにおいてスピードに貢献した具体的なマネジメントやシステムとしては、「メカニズム・ベースの探索」「POC試験の前倒し」「1800日ルール」「MPDRAP戦略」「同時開発アプローチ」「プロダクト・ストラテジー・チーム（PST）」などがあげられる。これらを導入・活用したことで、武田は「特許出願が数日違い」とも言われるグローバル・レベルの激しい開発競争の中で、“First in Class”の新薬として「ロゼレム」を市場導入できたといえる<sup>123</sup>。

またグローバルな開発競争という点からすれば、「ロゼレム」の事例はその創薬アプローチも興味深い。一般に、新薬開発プロセスでは数千〜1万近い化合物の探索（スクリーニング）が必要といわれるが（日本製薬工業協会, 2007）、「ロゼレム」プロジェクトでは300程度の探索で“当たり”を発見できた（高効率、高スピード）。「選択性が高ければ副作用が小さいはず」という予想（コンセプト）を立て、「脳以外の受容体に結合しない化合物」をターゲットに設定したことで、無駄な探索を避けることが可能となったのである。こうした「コンセプト重視」の創薬アプローチは、コンビナトリアル・ケミストリー（combinatorial chemistry：CC）やハイスループット・スクリーニング（high-throughput screening：HTS）などの大量合成・大量評価システムを活用し、創薬ターゲットを“絨毯爆撃”的に探索するアプローチとは対照的である。近年は、ゲノム情報等によって明らかにされた膨大な創薬ターゲットに対し、いかに効率的にアプローチするかが創薬戦略上、重要な課題となっている。「ロゼレム」の事例は、欧米の巨大製薬企業（メガファーマ）に典型的に見られる物量に基づく“絨毯爆撃”アプローチに対し、日本企業が精度の高いいわば“ピンポイント・ミサイル”によって対抗し成功した一例といえるかもしれない<sup>124</sup>。

<sup>123</sup>無論、これらのシステムやマネジメントを導入すればすぐにリードタイムが短縮し、効率的な研究開発ができるわけではない。たとえば「同時開発アプローチ」は、開発リードタイムの短縮が可能である一方で、リスクも伴う。したがって、このアプローチが有効に機能する前提として、化合物の有効性を的確に見極める能力（「go or no-goの判断能力」）や、適切な臨床試験を設計する能力（「プロトコル・デザイン能力」）などの組織能力（organizational capabilities）が必要となる（桑嶋, 2006）。他のシステムやマネジメントについても同様である。

<sup>124</sup>ただし、本事例だけから武田が欧米企業より効率的であるとは言えないし、どちらのアプローチが有効であるのかも判断できない。

## 参考文献

- 桑嶋健一（2006）『不確実性のマネジメント-新薬創出の R&D の「解」-』日経 BP 社.
- 桑嶋健一・高橋伸夫（2001）『組織と意思決定』朝倉書店.
- 桑嶋健一・大東英祐（2008）「日米市場への相互進出-医薬品産業：メルクと武田-」橘川武郎・塩見治人編著『日米企業のグローバル競争戦略』名古屋大学出版会（近刊）.
- 宮本政臣（2006）「不眠症治療薬 Rozerem の研究開発について」『九大薬友会関西支部会誌支部便り』8, 13-20.
- Nair, N., N. Hariharasubramanian, C. Pilapil, I. Isaac and JX. Thavundayil（1986）“Plasma melatonin: an index of brain aging in humans?,” *Biological psychiatry*, 21(2),141-50.
- Pierpaoli, Walter and William Regelson（1994）“Pineal Control of Aging: Effect of Melatonin and Pineal Grafting on Aging Mice,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91, 787-791.
- Pierpaoli, Walter and William Regelson(1995)*The Melatonin Miracle*, Simon & Schuster, New York.（養老孟司監訳『驚異のメラトニン』保健同人社, 1996 年）
- Roberts, Edward B.（1988）“Managing invention and innovation,” *Research Technology Management*, January-February, 11-29.
- Roth, Thomas, Charlene Stubbs and James K. Walsh（2005）“Ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2-receptor agonist, reduces latency to persistent sleep in a model of transient insomnia related to a novel sleep environment,” *Sleep*, 28(3), 303-307.
- 内川治・大川滋紀（2006）「不眠症治療薬「ロゼレム」の生い立ち-究極の睡眠薬開発プロジェクト-」『近畿化学工業界』10月号, 1-8.

## 参考資料

- 池谷一晟（2006）「ROZEREM 製品戦略」武田薬品 web ページ掲載資料.
- 日本製薬工業協会（2007）『DATA BOOK 2007』.
- 大川滋紀（2006）「武田薬品における創薬研究の現状と戦略」武田薬品 web ページ掲載資料.
- 武田薬品工業株式会社（1983）『武田二百年史』.
- 武田薬品工業株式会社（2001）『タケダ広報』武田薬品広報室（2001年1月5日号）.
- 武田薬品工業株式会社『ニュースリリース』（各号）.
- Red Book 2005, 2006, 2007: Pharmacy's Fundamental Reference*, Thomson.
- Takeda Annual Report（各年）.

付録：「ロゼレム」開発年表

