

## RCOMの適用による新製品「抗癌剤リポソーム」開発の可視化・定量化

(株)ジョンケルコンサルティング 落合 以臣 早稲田大学 常田 稔

抗癌剤の開発は、年々増加する傾向にある。しかし、臨床試験でその効用が認められないこと、あるいは臨床試験で開発上のリスクが露呈することにより、実際に上市される抗癌剤はほんの一部にしかすぎない。

本報告は、このような状況の中で、抗癌剤リポソーム開発に RCOM (Risk Control Method) を適用して、開発当初に申請までの開発過程について徹底した可視化・定量化を実施し、臨床試験で問題を起こさず、抗癌剤の患者への適切な投入によって癌細胞の効果的な減少が可能で同時に患者への負担の軽減も可能な抗癌剤を開発することができ、その結果、従来の開発に比べて当初計画したスケジュールを約 30%程度短縮できた事例をもとに、RCOM の効果性・有効性を検討したものである。

## Visualizing and Quantifying of a New Product Development 「Anticancer Drug Liposome」 by RCOM

Jonquil Consulting Inc. OCHIAI Shigemi , Waseda University TOKITA Minoru

**Abstract:** There has been the increasing number of attempts to develop anticancer drug. However, only limited amount of drugs are made available in the market due to failure to demonstrate its potential effects and issues relating to the actual development during clinical test. With the background, applying RCOM (Risk Control Method) into the development of Liposome and visualizing and quantifying detailed milestones of the process successfully prevented issues to arise during the clinical test. In addition, effective dosage management not only significantly reduced a cancer cell but also burden to the patients. In summary, total length of development was reduced by 30%, compared to the original plan. This report highlights the effectiveness and practicality of RCOM, providing specific cases.

**Key words:** New Product Development, Risk, Visualization, Quantification, Schedule, Control, RCOM

### 1. はじめに

新薬開発は、リスクも高く多大な費用と長い時間が必要とされる。新薬の開発が成功する確率は非常に低く、基礎研究から薬が出来上がるまでにはおよそ 10~18 年の歳月がかかり、それに費やす開発コストは 150~200 億円にもなる。また、新薬としての効果が期待できて毒性が少ない物質であるということを証明するために、動物や細胞を使って医薬品としての有効性・安全性を確認する非臨床試験と非臨床試験をパスした薬の候補化合物(治験薬)が人間に対して有効で安全かを調べる臨床試験(治験)をクリアしなければならない。非臨床試験は GLP (Good Laboratory Practice)、臨床試験は GCP (Good Clinical Practice) などの実施基準によって厳しい

規定が設けられている。臨床試験に入った段階で開発のリスクが発見された場合、即時に治験薬を変更して臨床試験をリスタートすることはできないので、それまでに費やした期間、コストなどが無駄になってしまう。したがって、開発の初期段階で申請までの開発行為を詳細に可視化・定量化することでこのリスクを未然に防ぐことが重要である。

筆者らは、かつて新製品開発の過程を可視化・定量化し、そこにおいて発生するさまざまなリスクをコントロールする方法として RCOM (Risk Control Method) を開発した[2]。

本報告は、RCOM を抗癌剤リポソーム開発に適用し、開発当初に申請までの開発過程について徹底した可視化・定量化を実施した事例である。RCOM の適用によって、臨床試験で問題を起こさず、抗癌剤の患者

への適切な投入が、癌細胞を効果的に減少させること、開発された抗癌剤が患者への負担を大きく軽減させることが明らかになった。また、RCOMの適用によって、当初の開発スケジュールを約30%程度短縮することができた。この事例をもとにRCOMの効果性・有効性を検討する。

## 2. RCOMの概要

RCOMの基本モデルを図1に示す。

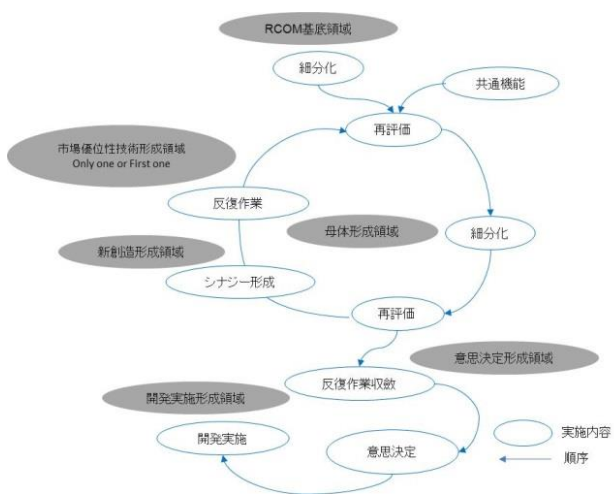


図1 RCOM基本モデル

図1のように、RCOMの基本モデルは、RCOM基底領域、母体形成領域、市場優位性技術形成領域、新創形成領域、意思決定形成領域、開発実践形成領域の6つの領域から構成される。RCOMは、開発に携わるエンジニアに自己の作業を開発プロセス全体の中に位置づけ、意味づけさせる。しかし、図1はRCOMの思想を表現したもので、これだけでは開発過程を可視化・定量化することはできない。可視化・定量化の支援ツールとして開発したものがiS Sheet (Integrated & Synergy Sheet)である。図1のRouteを辿りながらその軌跡をiS Sheetに埋め込んでいくことにより、新製品開発の過程を可視化・定量化することができる。

## 3. 抗癌剤リポソーム開発の概要

癌による死亡者数は、2007年当時約33万人で、そのうち男20万人、女13万人と算出された[3]。死亡を発症内容に分別すると、肺癌が一番多く次いで胃癌、結腸・大腸癌、肝臓癌、膵臓癌、胆嚢・胆管癌、食道癌、乳癌、前立腺癌の順となっている[3][4]。これらの癌に対応して数多くの抗癌剤が開発されているが、実際には医療用医薬品市場の1/10程度である。しかし、癌に対抗する手術、放射線治療に比べて抗癌剤の投与による治療は、年々増加する傾向にある[5]。また、抗癌剤治療は進行癌の患者の寿命を延ばし、たとえばかつては完治しにくいと言われた白血病が抗癌剤の投与によって50%が治るようになり、その優れた効果を認められようになったので、抗癌剤開発が急速に進んだ。

この背景には、抗癌剤の強い副作用を支持療法の発達と投与方法の工夫で軽減できるようになったことがあると言われている。

こうした状況の中で、TR社はもともと自社の基幹技術であるリポソーム技術を用いて抗癌剤をリポソーム化した製剤を作成し、日本国内および米国内で非臨床試験・臨床試験を行い、日本国内では自社単独で米国内では欧米製薬企業との提携により、グローバルなビジネスモデルを構築することにした。

リポソームとは細胞膜と同じ材料で作られた小さな気泡(小胞)で、これに薬を含ませ病巣に直接運搬する働きをさせ、抗癌剤を効率よく癌細胞へ送り込むことができるようにしたものである。

TR社は、医療機器メーカーで資本金400億円、従業員数5000人、連結売上4000億円である。

- 今回開発しすでに上市した抗癌剤リポソームは、
- (1) リポソーム化により、薬を持続的に血中に放出でき薬の効果を増強する。
  - (2) リポソーム化により、薬の過剰暴露を回避し、副作用を軽減する。

などの特長を持っており、そのリポソーム化した特長を最大限に適用して抗癌剤としての効用は肺癌、胃癌、大腸癌、卵巣癌であると判断されている。この抗癌剤とリポソームの構造を図3に示す。





質系の薬剤を投入することによって制御できることがわかった。これを受けて限界粒径を決めたうえで、当初は治験製剤を2ロット（(1ロット：3650錠（5人投与×1錠/日×2年））としていたものを3ロット（10,950錠）に変更した。

このように、RCOMを適用しiS Sheetで可視化・定量化することによって暗黙知を形式化できたことにより、臨床試験で生じるリスクを未然に回避することができたと同時に、粒径と病巣への運搬方法のメカニズムに脂質系の薬剤で制御できるという新創造の技術を確立することができた。

## 5. RCOM適用による効果の検証

TR社では、従来図4に示すような開発プロセスを基本にして医療機器、医薬の開発を行っており、開発計画を作成するときに相反の見方、十分な可視化・定量的な分析を行っていなかった。そのため、スケジュールが押し詰まった段階で開発のリスクが露呈し、計画し申請した臨床試験の再構築を余儀なくされ、当初計画したスケジュールを順守できない開発が続出していた。

今回はRCOMを開発当初から適用し、iS Sheetによって相反理論から臨床試験で発生すると思われる問題を十分に可視化・定量化することにより、開発初期段階でリスクを見抜くことができたが、従来の開発方法ではそれを見抜くことはできなかったであろう。

薬剤の粒径と運搬メカニズムの解明は、アカデミックな学際部門で基礎研究がなされてはいるが、それらの成果を医薬開発へと繋げて具体的な開発の効果性・有効性を検証したものは少ない。今回の開発では、研究段階にあった粒径と病巣への薬剤運搬のメカニズムとその因子の解明を薬剤開発へ繋げた。

この結果、粒径を考慮した治験製剤を2ロットから3ロットに変更したことで臨床試験での不足分を見抜きその対応ができた。製造工程においても、薬剤運搬に関わる因子を見つけ出しそれを制御するこ

とによって出荷までのスケジュールをより短縮できた。上市後の市場優先の安定性にも寄与した。表1のスケジュールを短縮したiS Sheetを表3に示す。

以上の好結果は、RCOMに依拠にする所が大であると言っても過言ではない。

## 6. 結論と今後の課題

抗癌剤リポソーム開発の開発当初にiS Sheetへ各項目を埋め込むことによって機能分解から重要度分析、難易度分析を行い、治験用製剤の粒径化、ダイアフィルトレーション、薬物導入工程と臨床試験を実施した場合に生ずる単剤を癌細胞まで運搬する時にそれらの要因が相反的な現象を引き起こすことをはっきりと示すことができた。それによって、臨床試験に使う治験用製剤の確固たる作成ができた。臨床試験でもさした問題を発生することがなかった。

この結果、当初2007年開始で2014年の申請・認可と計画していたが、最終的には、表3の臨床試験（表中の点線枠）の部分に示すように、1年半のスケジュール短縮が可能となり、2012年に認可され上市を済ませた。現在でも欧米の製薬企業によって販売され、数多くの癌患者へ適用され、その効果が検証されている。

抗癌剤リポソームの新製品開発の可視化・定量化に開発当初にRCOMを適用することによって、臨床試験で発生する問題を事前に回避できたことは、従来の医薬品開発の一面を変えることができたと言える。

以上から、RCOMの効果性・有効性を検証できたと言えよう。

今後の課題としては、iS Sheetによって浮き彫りにされた問題点により迅速に対処できる方法論を新たに構築し、他の新製品開発にも適用し、その効果を実証していくことが挙げられる。

## 参考文献

[1] Peter Checkland and Jim Scholes: *Soft Systems*

