

# 第 5 章

## 基礎研究段階における意思決定手法



## はじめに ー意思決定と判断についてー

本章では基礎研究における意思決定手法について述べるが、その前に意思決定について述べる。意思決定に関しては、野中らによれば「意思決定と判断は異質である<sup>1)</sup>」として、現場からの情報は特定の文脈に限定される場合もあり、得られる知識は常に不完全であることから、情報を目的と照合して評価選別、洞察していくことが必要である。同時に演繹的な知識の正当性を論証できるような推論が求められるとされている。即ち演繹的(普遍性)と帰納的(特殊性)とを共に考える思考態度が重要である。

これを前提として、意思決定は文脈に依存しない情報処理(ディシジョンツリーや確率分布など)の結果、即ち演繹的アプローチからの結論であり、一方で判断は文脈の洞察から生まれる、即ち帰納的検討の結論である。

また、山崎<sup>2)</sup>は意思決定の合理性について客観的合理性と主観的合理性の2つの考え方を提案したサイモンを引用し、客観的合理的意思決定は、常に意思決定の結果の価値を最大化するための「最大化原理」に基づくので、意思決定者はあらゆる全ての代替案の中から最小の費用で最大の利潤をもたらす案を選択することになり、導かれた解は最も望ましいものとなる。

しかし、現実には全ての情報を入手することも全ての代替案を列挙することも不可能に近く、更に将来生じる結果を事前に正確に把握することは不可能であるとし、客観的合理的モデルが多くの実社会の状況に適用できるかどうか疑問を呈しており、野中らと同様の立場と考えられる。

他方の主観的合理的意思決定に関しては意思決定者の不完全な認知・情報処理能力を前提として、彼らが自分の能力を可能な限り引き出して行う意思決定である。その意味では意思決定プロセスが計画的かつ論理的であれば、その意思決定は主観的合理的であると捉えることができるとしている。現実の意思決定では、意思決定者はまず達成しようと思う主観的目標である要求水準を設定する。次に組織は部門等により設定された計画または実績である達成水準と要求水準とのギャップを、意思決定を要する問題と認識する。そして、このギャップを埋めるために新たな代替案を探索し、要求水準を満たす代替案として選択して実行する。選択された代替案は最適なものではないかもしれないが、最適な案を選ぶための情報収集や処理、代替案の探索に費やす金銭、時間などのコストを考慮すると、より現実的な、つまり主観的合理的な意思決定を行うことができるのである、としている。

なお、この客観性を担保する情報として discount cash flow(「DCF」)法や感度分析等に代表

される定量的な情報が意思決定の際に提供され、論理性、一貫性(要因間のトレードオフの関係の明示等)を担保していると考えられる。

但し、基礎研究の段階ではこれら定量分析のための要因の予測の変動幅が大きいことから、これらを厳格に運用するには現実性に乏しいと考える。

最後に、中島<sup>3)</sup>は、「意思決定」は「Decision making」の意識であり、その本質は立案し決定し実行することとし、意思決定の枠組み(図1)と意思決定サイクル(図2)が提唱されている。問題発見→問題認識→設計→選択→実施→評価の問題解決サイクルの中の問題認識→設計→選択が意思決定と位置づけられ、「意志」は問題発見のための最も重要な要素である。

「情報」は問題解決のための情報収集であり、収集された情報を基に「思考」し、解決策を立案して、更に最適解を選択する頭脳作業までを指す。それを実行計画に移し、「実行」することである。「知識」は意思決定対象に関わる情報の体系的な分類法と各分類項目に関する諸現象から帰納された法則や因果律であるとされている。例えば、医薬品の研究開発プロセスでは創薬化学における構造活性相関の把握等がこれに相当すると考えられる。

最後の「感性」について、どのように位置づけるかは意思決定論では議論が始まったばかりの段階で定かな理論は確立していないとのことである。しかし、昨今の膨大な情報量を処理する際の「感性」の意思決定への影響は無視できない状況になっている<sup>3)</sup>。

意思決定サイクルについては、意志を達成するために、情報・知識を基に思考し、最適解を判断・決定し実行に移し、その結果を知識・情報にフィードバックする一連のサイクルを指す。その際の個々人の情報感性あるいは所属する組織の感性がこのサイクルに及ぼしていることを意識する必要があると考える。

本章で取り扱う「意思決定」は、野中らの表現を借りれば、文脈に依存しない情報処理の結果としてではなく、文脈の洞察に基づく「判断」の要素も総合したものを「意思決定」と呼ぶこ

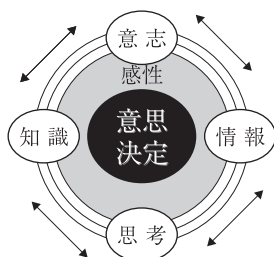


図1 意思決定の枠組み  
中島 一, 「意思決定入門」, 第2版,  
日本経済新聞社, 2009, p43.

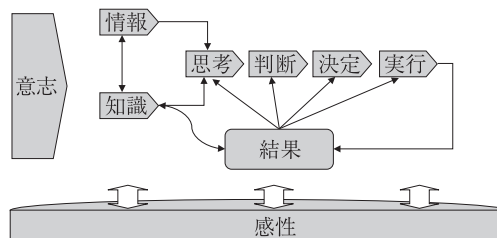


図2 意思決定のサイクル  
中島 一, 「意思決定入門」, 第2版, 日本経済  
新聞社, 2009, p50.

# 第 7 章

## 臨床開発段階における意思決定手法



## 1. はじめに 一段取り八分

本章での基本的なアプローチの仕方は、臨床開発段階のキーとなる要素、臨床試験に焦点を当て、これをひとつのプロジェクトと捉えたとき、最も効率よく進めるために必要なポイントを概観する。本章のコンセプトは、「ターゲットは明確に、そして段取り八分で成功が決まる」である。臨床試験が開始されてからの対応には限度があり、おきてしまった事柄に対してどのように対応するかを判断するための意思決定は、上策とはいえない。それよりも目標をはっきりさせて段取りを整えることに注力すべきである。当然リスクはあるので、その対策も抜かりなく準備する必要がある。

より具体的には、投資とリターンの時間のズレやモンテカルロシミュレーションを考慮した各種DCF(ディスカウントキャッシュフロー)計算、意思決定をシナリオに沿って各分岐点の確率を組み入れるデシジョン(ツリー)アナリシス、金融オプション理論を実資産に応用するリアル・オプション法等々には触れず、臨床開発段階で意思決定が迫られたときに、あらかじめ考慮、注意、用意しておくべき事柄は何かという観点で記述していく。

昨今、ソフトウェア開発プロジェクトの進め方では、例えばWebで「アジャイル開発」を検索すると、かなりの項目がヒットし、脚光を浴びていることがわかる。従来の開発手法がウォーターフォール型、計画駆動型と呼ばれるのに対し、アジャイル開発は、変化駆動型とよばれ、不確実性に対する対応のタイミングや関係者とのコミュニケーションの仕方などに違いが見られる。すなわち、従来型では事前に不確実性を最小にするよう十分に検討するが、アジャイル型は、開発期間全体にわたって不確実性を考慮し、例えばPDCAサイクルを短い期間に相当数反復して対応する。アジャイル型では場当たりの進め方のようにも見えるがそうではなく、小回りの効く単位に区切ってプロジェクトを効率よく進める方法論と考えられる。

医薬品の開発手法の中にも例えばアダプティブ・デザインのように変化駆動型に近いものがあるが、後述するように、対応方法の概要については治験実施計画書に記載しておくことが求められている。ガイドライン等でも決して行き当たりばったりの対応を許しているわけではない。医薬品開発の場合は、10年近くの長期にわたるプロジェクトを扱っているので、不確実性の高い状況の中で意思決定をしなければならぬ状況を踏まえ、どのような観点で準備しておいたらよいかを見ていくことにする。

### 1.1 成功するのは5つに1つ

医薬品の開発は化合物選びの段階から上市に至るまでを考えると、時間にして10年以上、コストにして数百億円かかる<sup>12)</sup>といわれている。臨床試験に入ってからであっても、例えばPhase 1から承認にいたる成功確率は国内開発の場合、0.22、すなわち、成功するのは5つのうち1つしかない。

製薬企業が担うべき当然の社会的責任ではあるが、特に慢性疾患に適用する薬物の有効性、安全性に対する評価には、長い期間服用するため、より厳密性が要求される場合<sup>3)</sup>がある。また、開発コストは単に成功した1つのプロジェクトに投下された費用だけではなく、その他の4つの失敗にかかった費用も組み込んで評価される。したがって、いかに効率よく適切な化合物を選択し、いかに効率よく治験を実施するか、製薬企業が解決すべき大きな課題となっている。臨床開発段階のスピード化が望まれるのは、仮に年商400億円の薬剤が上市されたとすれば、1日1億円に相当すると考えると現実的でわかりやすいかもしれない。

### 1.2 臨床試験もプロジェクトである

1つの医薬品の開発はもちろんプロジェクトであるが、その構成要素の1つである各臨床試験もプロジェクトと捉えることができる。なぜなら、大きく3つの特性があるからである。すなわち、独自性(ユニークであること)、有期性(必ず初めと終わりがあること)、不確実性(リスクがあること)である。どの臨床試験に注目してもそれぞれがユニークで同じものは2つとなく、明確に開始と終了があり、所要期間が長いこともあってリスクがつきものである。

プロジェクトを成功させるためには、3つのプロセスが重要であろう。まず、目標を明確にすること、次に段取りを整えること、そしてリスク対応を考えておくことである。これらの3つのプロセスにプロジェクトマネジメントの手法が貢献できると考えている。

臨床試験に限らず何事も仕事を進めるためには、到達点、ゴール、目標が明らかになっている必要がある。目標をはっきりさせるために医薬品の開発においては、ターゲットプロダクトプロファイル(TPP)を作成し、その中で少なくとも次の3点を記載しておくのがよい。すなわち、スポンサーとしてどんな薬を世に出したいか、既存の治療方法と比べたときにどれだけ患者さんにメリットがあるか、現状のデータと今後の計画の記載である。FDAはTPPを積極的にスポンサーとの情報共有ツール<sup>4)</sup>と位置づけている。

昔から大工仕事は段取り八分といわれるが、どんな仕事も周到的な計画を立てることはきわめて重要で、これが成功の鍵を握っていることは間違いなく、もっともプロジェクトマネジメントとかわりが深い部分である。プロジェクトマネジメントの知識を体系化した、A Guide to the Project Management Body of Knowledge®(PMBOK® Guide), 4<sup>th</sup> edition<sup>5)</sup>には42個のマネ



## 第 9 章

# アンメットニーズに向けた医薬品開発における 意思決定手法



## はじめに

本章では、臨床アンメットニーズに向けた医薬品開発を進めてゆく上で、特に開発前期段階(POC試験結果を踏まえた意思決定まで)において留意すべきポイントについて解説する。

臨床アンメットニーズには効果、安全性、コスト、利便性、等いろいろな種類のものがあるが、企業が開発可能な新薬のターゲットにできるものにはある程度限界がある。本章では企業が開発対象として取り組むべきアンメットニーズについて説明するとともに、アンメットニーズを対象とした新薬開発の進め方に関し、早期開発段階での意思決定に向けた準備、および判断のポイント等を解説する。

また、アンメットニーズを踏まえた目標製品プロファイル(TPP)の設定、POC試験の設計と結果判断の重要ポイント、および開発早期段階のマイルストーンにおける意思決定を効率的かつ的確に進めるための留意点等について、筆者自身がプロジェクトマネージャーとして20年以上に亘って新薬開発プロジェクトに携わってきた経験に基づいて解説する。

## 1. アンメットニーズの捉え方

### 1.1 医薬品開発の対象となるアンメットニーズ

#### 1.1.1 真の臨床アンメットニーズ

新医薬品は何らかの臨床アンメットニーズに応える目的で開発されるものであり、画期的新薬のみでなく改良型新薬の場合であっても、具体的にどのようなアンメットニーズを対象としているのかを常に念頭に置いて開発を進めてゆく必要がある。いわゆる臨床アンメットニーズには下記のように様々なものがある。

- ・効果面(有効な薬剤が無い、効果が弱い/効果発現が遅い/効果消失が早い、等)
- ・安全性面(副作用が強い、重篤副作用ではないがQOLが低下する、等)
- ・利便性(用法が多く煩雑、飲みにくい[苦い、錠剤/カプセルが大きい]、等)
- ・価格面(薬剤費が高すぎる)

これらのアンメットニーズはすべて新薬の開発対象となりうるものであるが、達成可能性のレベルには大きな差がある。「重篤疾患(例えば癌のような致命的疾患)に対する根治薬」などは真のアンメットニーズの最たるものであってまさに「究極のアンメットニーズ」といえるも

のであり、もし成功すれば「世界的ブロックバスター薬」となるものであるが、まだ世界中の誰も成功していない「究極のハードル」である。医薬品企業が実際の開発テーマとして採り上げる場合は、医療現場で求められている種々のアンメットニーズのうち、限られた開発コスト・期間の制限の中で成功確度がある程度見込めるものを選ぶ必要がある。

### 1.1.2 企業が開発対象とするアンメットニーズ

前項で述べたように臨床アンメットニーズには様々な種類のものがあり、それぞれ成功するためのハードルの高さ/困難さも大きく異なっている。非常にハードルの高いアンメットニーズに対する医薬品は成功確度が極めて低いと考えられるため、膨大な開発コストとマンパワーをかけてチャレンジすることが可能な資金力があり、そのチャレンジを企業トップ(および株主)が容認することができる状況にある企業でない限り手を出せない。逆に、低いハードルのアンメットニーズであれば、比較的低い開発コストである程度高い成功確度が期待できるものの、成功した場合のベネフィットも限られたものになる。

いずれにしても、臨床アンメットニーズすべてが企業の新薬開発ターゲットになるわけではなく、以下に示すような企業側の要件と合致したもののみが開発対象となりうる。

- ・ 企業の開発方針、領域(現在および今後の重点開発/ビジネスセグメント)との整合性
- ・ 科学技術的基盤(その開発を成功させるために必要な研究開発技術・知識・経験の蓄積)を有すること
- ・ 開発に必要な財源(コスト、マンパワー)が供出可能
- ・ その製品が企業にとって事業的に価値が見いだせるものであること

但し、オーファンドラッグのように収益面では期待できないアンメットニーズの場合であっても、その企業の重点領域における地位/存在価値向上などに貢献することによって売上数値以外の価値を提供できる場合もあり、どのようなアンメットニーズを開発対象とするかは各企業の方針や状況によって様々である。

## 1.2 顕在アンメットニーズと潜在アンメットニーズ

医薬品の開発対象として臨床アンメットニーズには、例えば「〇〇病の既存薬はすべて1日3回投与が必要であり、投与回数を削減できる薬剤が望まれている」のように、具体的に顕在化しており「求められる薬剤像」が明確になっているものもある。しかし一方では、具体的なニーズが明確になっていない、いわば潜在的なアンメットニーズもある。例えば、「最近このような症状を訴える患者さんが増えてきており、既存の治療薬では奏功しない例が多い。」といったような漠然としたニーズの場合が挙げられる。このようなニーズの中には、既存の疾患名の定