

## 日本のバイオ医薬品研究開発におけるプロセス及び組織間関係に関する研究

著者	大原 高秋
発行年	2018-09
学位授与機関	高知工科大学
学位授与番号	26402甲第335号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10173/1983">http://hdl.handle.net/10173/1983</a>

# 博 士 論 文

## 題 目

## 論 文 題 目

日本のバイオ医薬品研究開発における  
プロセス及び組織間関係に関する研究

高知工科大学大学院 工学研究科 基盤工学専攻  
博士後期課程 起業家コース  
学位区分:博士(学術)

学 籍 番 号:1196020

氏 名:大原 高秋

学位論文審査委員:

主指導教員 那須 清吾 教授

副指導教員 永島 正康 教授

副指導教員 桂 信太郎 教授

審査委員 高木 方隆 教授

審査委員 上村 浩 講師

2018 年 9 月



## 論文要旨

本研究の背景として、現在多くの先端技術の産業分野の中で、日本国内のバイオテクノロジー関連の産業化が進んでいるとは、その話題性と期待の割には言い難いと見ている。しかし、バイオテクノロジー関連の産業の中でもバイオ医薬品については、特にその中でも抗体医薬品を中心に、欧米を中心に花開いてきている状況である。日本のバイオ医薬品については、1980年代に製薬企業だけでなく異業種企業も含めて多くの企業が参入したが、1990年代にバイオ医薬品の研究開発を持続継続できず、撤退していったこともあり、2000年代以降、抗体医薬品が欧米で60品目以上も製品化され隆盛を極める状況になってからも、日本企業を起点とした抗体医薬品は数品目の製品化に留まり、欧米の後塵を拝している。

このことから本研究では日本のバイオ医薬品に関する下記のリサーチクエスチョンを設定した。

「日本のバイオ医薬品の研究開発において、何故研究の着手は比較的容易（参入容易性）であるが、製品化・上市へと進みにくいのか（上市困難性）」

さらに、本研究の目的としては、リサーチクエスチョンとして挙げた日本のバイオ医薬品の研究開発における参入容易性及び上市困難性に関するメカニズムを、プロセスに関する検討及び組織間関係論を用いて解明することとした。

本リサーチクエスチョンについては、先行研究を用いて一部を説明することができる。例えば、1980年代当時の参入容易性については、日本企業は1980年代当時抗生物質の生産については世界トップレベルで、発酵生産技術に自信をもっていたこと、日本の行政が遺伝子組換え技術での検討を法制面や産官連携面で後押ししたこと等、先行研究で説明できる。これらによって当時バイオ医薬品の研究開発に参入を検討していた企業は、異業種企業も含めて比較的抵抗なく取り組むことができたと見ている。しかしこれらは一部について表面的に見ただけであり、本研究の目的として、構造化した研究開発プロセスを用いた詳細検討、及び組織間関係論を用いた詳細な検討により、日本のバイオ医薬品の研究開発における参入容易性及び上市困難性に関するメカニズムを解明、バイオ医薬品の研究開発の本質に迫ることを考えた。

本研究の研究方法としては、基本的には記述的推論を用いて検証を進め、下記の手順で行った。最初にできるだけ多くの事実を正確に把握・整理し、該事実を基に記述的推論を行い、仮説を構築した。そのうえで仮説を検証するためにいくつかの企業事例を分析した。また一部については定量的な分析を行い、仮説の検証を行い傍証とした。企業事例の分析としては、日米バイオ医薬品企業5社に関する事例研究を取り上げ、米国企業として、Genentech社及びAmgen社、日本企業としては、上市困難性を克服した企業として、中外製薬、小野薬品、及び武田薬品を取り上げ、それぞれの医薬品企業としての歴史を記述するとともに、日本の3つの製薬会社については本研究において詳細な分析を行い、仮説の検証を行った。

最初に、タンパク医薬品、抗体医薬品、及び低分子医薬品のそれぞれの研究開発プロセスを構造化し、技術経営的視点を中心に、バイオ医薬品の特性分析を行った。次に、根拠となる企業事例を基に、過去40年以上にわたる日本のバイオ医薬品研究

開発における 3 つの分岐点を抽出した。第 1 の分岐点として初期参入(1980 年代半ば)、第 2 の分岐点として持続継続(1990 年代半ば)、そして第 3 の分岐点として進路選択(2000 年代半ば)を 3 つの分岐点として設定した。

その上で、日本のバイオ医薬品研究開発における深耕“Exploitation”と探索“Exploration”を踏まえ、科学技術の壁と飛び移りという概念を提示し、これらについて考察を行った。科学技術の壁については、日本のバイオ医薬品研究開発における科学技術的要素の強い障壁として示した。具体的には、初期参入期では遺伝子組み換え技術による量産化技術、そして持続継続期では副作用低減のための抗体のヒト化技術という科学技術的課題を、バイオ医薬品の研究開発における科学技術上の障壁として捉え、この障壁を本研究では、科学技術の壁と称することとした。一方、飛び移りについては、企業の研究開発ターゲットが新しく出現するプラットフォーム技術に飛び移り易いという 1 つの特性と考えた。この点については、プラットフォーム技術のデータベース分析により飛び移りの検証を行い、また、飛び移りの事例を分析する中で、飛び移りの問題点についても指摘した。

さらに、日本のバイオ医薬品研究開発における技術経営的要素の強い 3 つの壁(リダンダンシーの壁、技術の設計・自由度の壁、知識の壁)を論じた。最初にリダンダンシーの壁を示した。バイオ医薬品においてリダンダンシー(冗長性)とは、複数の分子がほぼ同様の活性を有していることや、逆に 1 つの分子が複数の異なる活性(効果)を有すること等を指し、リダンダンシーによりバイオ医薬品の研究開発のターゲット分子の探索・スクリーニングが翻弄されること、及び特許係争が生じ易いことによるバイオ医薬品の研究開発上の障壁を、リダンダンシーの壁と称することとした。2 つ目の技術の設計・自由度の壁は、技術のロジカル設計ができないこと、及び技術の自由度も基礎研究段階で低い場合、迅速な、目的とする製品構築が難しくなることから、これを技術の設計・自由度の壁と呼ぶこととした。3 つ目の知識の壁は、バイオ医薬品を研究開発し製品化するための知識面での大きな障壁・課題のこととした。この知識の壁は本研究で挙げた 4 つの壁の中で最重要と考えている。以上、これら 4 つの壁と 1 つの特性と考えた飛び移りについては、日本におけるバイオ医薬品への参入容易性及び上市困難性を説明するための重要な要素として捉えている。

ところで、日本のバイオ医薬品研究開発における参入容易性及び上市困難性をより深く説明するためには、バイオ医薬品を研究開発している製薬会社同士の組織間関係に加えて、各社の戦略についての考察が重要になると考えた。どのような戦略をバイオ医薬品について研究開発する製薬会社が考案・選択するのか、製薬会社の研究開発プロセス全体を大きく、「変数」として捉え、「変数」・組織(間関係)・戦略の 3 軸に注目した。そのため最初に、制度化、資源依存、協同戦略、そして学習と 4 つの組織間関係論のパースペクティブを用いて考察を試みた。まず、制度化パースペクティブと国プロジェクトが日本のバイオ医薬品の研究開発の過去の歴史の中で連動していたことを指摘した。そして、新しいバイオ関連技術の出現による、資源依存パースペクティブに基づいた知的財産の発生と、それをきっかけとした協同戦略パースペクティブに基づく企業同士の協同戦略についても考察を行った。最後に、日本のバイオ医薬品の研究開発の歴史の中で、最も重要と考えている学習パースペクティブ、そしてそれに連動

している組織内学習と組織間学習について考えた結果、協同戦略パースペクティブと学習パースペクティブに基づく連携や学習という共通の要因が判明した。特にワールドワイドな研究ネットワークの構築による学習が重要であることを指摘することができた。

以上から、日本のバイオ医薬品研究開発における参入容易性及び上市困難性については、初期参入期 & 持続継続期、及び進路選択期の2つに分けて次のようにまとめた。参入容易性については、初期参入期 & 持続継続期では先述の先行研究に根拠を求め、進路選択期では、科学技術の壁及び技術の設計・自由度の壁の低下を理由として考えた。上市困難性については、初期参入期 & 持続継続期では先行研究(特許係争、製造技術への拘泥、他の有望な生活習慣病分野への研究開発重点シフト)以外に、4つの壁と飛び移りに理由を求めた。一方、進路選択期では、1)飛び移りとリダンダンシーの壁、及び多くの企業の場合、知識の壁(知識保有企業との連携によるワールドワイドな研究ネットワーク構築に難点あり)、2)複数の組織間関係論パースペクティブに基づく一連の動き、すなわち、資源依存、制度化、学習、資源依存、協同戦略、学習という順での各パースペクティブに基づく動的な流れを俯瞰して捉えることなく、拙速な判断と動きを企業が取ってしまうことも上市困難性の一因として指摘し得た。また、3)既に競合品が上市されている場合は、本研究で指摘したバイオ医薬品特有のプロダクト・イノベーションを繰り返させることがない、改良の余地がない完成度の高いバイオ医薬品の製品化・上市ができないということも上市困難性の一因と考えた。

本研究では、日本のバイオ医薬品の研究開発における参入容易性及び上市困難性について以上のように考察を進め、日本のバイオ医薬品の研究開発における3つの分岐点を指摘しながら、バイオ医薬品研究開発の構造化したプロセス検討、及び組織間関係論に基づく分析により、研究開発プロセスの14ステップ毎の4つの壁及びそれに関わる組織間関係論と戦略の関係性を整理した。中外製薬の事例では、世界トップ製薬企業への傘下入りにより、ワールドワイドな研究ネットワークの構築ができ、最適な抗体医薬品の作り方、及び臨床試験での組織間学習により、上市困難性のハードルを低下させることに成功したと見ている。この事例のように、本研究では、「変数」・組織(間関係)・戦略の3軸に注目することで、障壁に対する戦略次第で、上市困難性のハードルに変化が生じるメカニズムを示すことができた。

## Abstract

Among today's many cutting-edge technology-based industries, the biotechnology industry in particular has not progressed as much in Japan as its novelty and promise would lead one to expect. However, biopharmaceuticals, particularly therapeutic antibodies, is a biotechnology-related field now blossoming in the West. In Japan, both pharmaceutical and non-pharmaceutical companies entered the biopharmaceutical research and development (R&D) in the 1980s, but many pulled out in the 1990s, unable to maintain biopharmaceutical R&D. While Western biotech companies have flourished, producing more than 60 therapeutic antibodies since the early 2000s, Japanese companies have lagged behind, with Japan-originated research contributing only a handful of therapeutic antibodies to the market.

Therefore, the following research question was set for this study:

“What is it about biopharmaceutical R&D in Japan that makes it relatively easy to start research (ease of entry) but difficult to develop research results into a product and put it on the market (difficulty of launch)?”

Further, the research objective is to elucidate the following mechanisms related to the ease of entry and difficulty of launch cited in the research question using process investigation and inter-organizational relations theory.

Previous research can partially answer the research question. For example, existing research tells us several things about the ease of entry during the 1980s. In the 1980s, Japanese companies had world-class antibiotic production processes and were confident in their fermentation technology. The Japanese government also backed research on genetic engineering technologies, both on the legal front and through industry-government collaboration. It is safe to assume that these factors meant a company considering a move into biopharmaceutical R&D at that time, even a non-pharmaceutical company, could do so fairly easily. However, these studies only took a superficial look at part of the overall issue. This study's objective is to conduct a detailed examination, using structured R&D process investigation and inter-organizational relations theory, to determine the mechanisms behind the ease of entry and difficulty of launch in Japanese biopharmaceutical R&D, as well as get to the heart of what biopharmaceutical R&D really is.

This study employs descriptive reasoning as its fundamental research method. The procedure was as follows: First, as much information as possible was gathered. Then, it was analyzed and organized, and hypotheses were formed through descriptive reasoning based on the information. Several company cases were analyzed to verify the hypotheses. In addition, quantitative analyses were conducted to provide supporting evidence, and the hypotheses were verified. Case studies of five biopharmaceutical companies from Japan and the United States were chosen for the

analysis: Genentech and Amgen from the United States and Chugai Pharmaceutical, Ono Pharmaceutical, and Takeda Pharmaceutical, companies that have launched products in Japan despite the difficulties involved. Each firm's history as a pharmaceutical company was described, and detailed analyses and hypothesis verification were conducted for the three Japanese companies.

First, the respective R&D processes for therapeutic proteins, therapeutic antibodies, and small-molecule drugs were outlined; then, a characteristic analysis of biopharmaceuticals was conducted primarily from a management-of-technology (MOT) perspective. Next, based on the case studies, three turning points in the 40-plus-year history of Japanese biopharmaceutical R&D were identified. The first turning point was the initial entry (mid-1980s), the second was sustainment and continuance (mid-1990s), and the third was course selection and considering (mid-2000s).

Second, taking into account "exploitation" and "exploration" in Japanese biopharmaceutical R&D, the concepts of "barriers of technology" and "jump" were established and examined. Barriers of technology are significant technological obstacles in the path of Japanese biopharmaceutical R&D. First, the problem of mass-production using genetic engineering, which was a technological obstacle during initial entry, was considered, followed by the problem of humanized antibodies to reduce side effects, a technological obstacle during sustainment and continuance. In this study, these obstacles are referred to as barriers of technology. Meanwhile, the ease of "jump" to platform technologies where new R&D targets appear was regarded as one characteristic. Therefore the "jump" was examined using database analyses of platform technologies. Further, some problematic points were identified by analyzing cases of "jump."

Three strong barriers in MOT in Japanese biopharmaceutical R&D are discussed in this study: the "barriers of redundancy," the "barriers of logical design and technological freedom," and the "barriers of knowledge." First, barriers of redundancy are examined. In the biopharmaceutical context, redundancy refers to how multiple elements often have almost the same activity and, conversely, one element often has multiple different activities (effects). This redundancy highly complicates searching/screening for target molecules in biopharmaceutical R&D and makes patent disputes a real issue. This set of obstacles is therefore identified as the barriers of redundancy. The second MOT barrier involves logical design and technological freedom. If the necessary technology cannot be given a logical design, and if there is a low degree of technological freedom during the basic research stage, it becomes difficult to build the desired product. This set of obstacles is identified as the barriers of logical design and technological freedom. The third MOT barrier, the barriers of knowledge, refers to any large obstacles or issues involving the knowledge needed to develop biopharmaceutical R&D into a product. The barriers of knowledge



are the most critical of the four barriers identified in this study. These four barriers, along with “jump,” which is regarded a characteristic, are crucial factors in explaining the ease of entry and difficulty of launch concerning Japanese biopharmaceutical R&D.

In addition to the inter-organizational relations between pharmaceutical companies researching and developing biopharmaceuticals, each company's strategy is thought to be important to providing a more in-depth explanation of the ease of entry and difficulty of launch. What strategies do pharmaceutical companies researching and developing biopharmaceuticals devise and choose? These overall processes are broadly captured as a “variable,” and this study focuses on the three axes of “variable,” organizational relations, and strategy. Four perspectives of inter-organizational relations theory were considered in this study's first trial: institutional, resource dependence, collective strategy, and learning perspectives. First, it was identified that the institutional perspective and national projects have been linked in the history of biopharmaceutical R&D in Japan. It was determined that the resource dependence perspective was based on the genesis of intellectual property rights thanks to the appearance of new biotech-related technologies and that the cooperative strategies between companies were formed based on the collective strategy perspective. Finally, by considering the learning perspective, which is thought to be the most important in the history of biopharmaceutical R&D in Japan, as well as the linked phenomena of intra-organizational and inter-organizational learning, the common factors of cooperation and learning based on the collective strategy and learning perspectives were discovered. Learning via the formation of a worldwide research network was identified as particularly important.

From the above, the findings on the ease of entry and difficulty of launch concerning Japanese biopharmaceutical R&D are summarized as follows, divided into two categories: first, for the initial entry and sustainment and continuance phases, and second, for the course selection and considering phases. It is found that previous studies correctly identified the reason for the ease of entry during the initial entry and sustainment and continuance phases. It is also found that the lowering of barriers of technologies and barriers of logical design and technological freedom were the reasons for the ease of entry during the course selection and considering phase. As for the difficulty of launch, in addition to the previous research findings (patent disputes, attachments to production technologies, a shift in focus to the other promising field of lifestyle-related diseases), two other reasons among the four barriers and one “jump” were identified. In the course selection and considering phase, the following reasons can be presented: (1) “jump” and the barriers of redundancy, and, in the case of many companies, difficulties in constructing worldwide research networks by collaborating with knowledge possession company;

and (2) a series of movements based on multiple inter-organizational relations theory perspectives—namely, a dynamic flow progressing through the perspectives of resource dependence, institutionalization, learning, resource dependence, collective strategy, and learning, in that order—which companies did not consider in the big picture. Companies made hasty decisions and took action without grasping the overall picture, which should be identified as one factor in the difficulty of launch. An additional factor in the cases is that (3) competing products were launched in the market, making it impossible to make and market biopharmaceuticals well enough or leave room for repeat product innovation, an issue this study identified as particular to biopharmaceuticals.

In this study, through (1) examination of the ease of entry and difficulty of launch concerning Japanese biopharmaceutical R&D, (2) identification of three turning points in Japanese biopharmaceutical R&D, (3) structured biopharmaceutical R&D process examination, and (4) inter-organizational relations theory-based analyses, an account of the relationships between the four barriers at each of the 14 steps in the R&D process, and the related inter-organizational theory and strategy, was put together. Chugai Pharmaceutical Co. was able to tap into a worldwide research network by becoming an affiliate of a top pharmaceutical company, and it seems to have succeeded in lowering the hurdles to product launch by determining the best method of making therapeutic antibodies and utilizing inter-organizational learning in clinical trials. In this case, the mechanisms that affect the difficulty of launch, based on companies' strategies for dealing with the barriers they face, were described by using the three axes of "variable," organizational relations, and strategy.

## 目次

第1章 序論	1
1.1 はじめに	1
1.2 本研究の背景	1
1.3 リサーチクエスション	3
1.4 本研究の目的	4
1.5 本研究の研究手法	5
1.6 本研究の特徴と意義	6
1.6.1 本研究の特徴	6
1.6.2 本研究の意義	8
1.7 本論文の構成	9
第1部 バイオ医薬品研究開発の論点整理	
第2章 医薬品産業と医薬品研究開発	12
2.1 世界の医薬品産業と医薬品の研究開発	12
2.2 日本における医薬品産業	14
2.3 日本における医薬品の研究開発	16
2.4 バイオ医薬品について(技術の概要)	18
2.4.1 遺伝子・タンパク質関連の基本用語	18
2.4.2 遺伝子組換え技術とは	19
2.4.3 遺伝子組換えタンパク質の生産	19
2.4.4 遺伝子組換え抗体の生産	20
2.4.4.1 抗体の構造	20
2.4.4.2 ヒト化抗体作製技術	21
2.4.5 遺伝子組換えタンパク質及び遺伝子組換えモノクローナル抗体の精製	21
2.4.6 タンパク医薬品及び抗体医薬品の品質管理・安全性・有効性	22
2.5 世界のバイオ医薬品産業とその研究開発・概観	23
2.6 日本のバイオ医薬品産業とその研究開発・概観	24
2.7 本章のまとめ	25
第3章 事例研究: 日米バイオ医薬品企業	26
3.1 Genentech 社	26
3.2 Amgen 社	28
3.3 中外製薬	30
3.3.1 1980 年頃までの中外製薬	30
3.3.2 エリスロポエチン(EPO)の研究開発	30
3.3.3 G-CSF の研究開発	32
3.3.4 EPO 及び G-CSF の特許係争	33
3.3.5 抗体医薬品の研究開発	34
3.4 小野薬品	38

3.5 武田薬品 .....	43
3.6 本章のまとめ .....	47
第4章 先行研究レビュー .....	49
4.1 バイオ医薬品の技術経営的特性 .....	49
4.2 バイオ医薬品研究開発戦略 .....	50
4.3 医薬品産業に適用された組織間関係論 .....	52
4.3.1 医薬品産業と組織間関係論 .....	52
4.3.2 組織内学習及び組織間学習 .....	56
4.4 本章のまとめ .....	57
第Ⅱ部 バイオ医薬品の特性分析～プロセスモデルを活用した技術経営的視点～	
第5章 日本のバイオ医薬品研究開発における3つの分岐点 .....	58
5.1 重要な3つの分岐点の抽出 .....	58
5.2 3つの分岐点の根拠となる3つの代表的な事例 .....	58
5.3 第1の分岐点としての初期参入 .....	59
5.4 第2の分岐点としての持続継続 .....	60
5.5 第3の分岐点としての進路選択 .....	60
5.6 本章のまとめ .....	61
第6章 バイオ医薬品研究開発プロセスの構造化と特性分析 .....	62
6.1 抗体医薬品の研究開発プロセス .....	62
6.2 タンパク医薬品の研究開発プロセス .....	63
6.3 低分子医薬品の研究開発プロセス .....	64
6.4 3つの研究開発プロセスと特性分析 .....	64
6.5 本章のまとめ .....	65
第7章 日本のバイオ医薬品研究開発における科学技術の壁と飛び移り .....	66
7.1 第1の分岐点・初期参入期での科学技術的課題 .....	66
7.2 第2の分岐点・持続継続期での科学技術的課題 .....	66
7.3 バイオ医薬品研究開発における深耕“Exploitation”と探索“Exploration”及び 科学技術の壁 .....	66
7.4 飛び移りとは .....	68
7.5 飛び移りの検証 .....	69
7.5.1 プラットフォーム技術のデータベース分析 .....	69
7.5.2 データベースを用いたキーワード検索の結果 .....	69
7.5.3 飛び移りの事例分析 .....	72
7.6 飛び移りの問題点 .....	73
7.7 本章のまとめ .....	73
第8章 日本のバイオ医薬品研究開発における技術経営的要素の強い3つの壁(リ ダンダンシーの壁、技術の設計・自由度の壁、知識の壁) .....	75
8.1 リダンダンシーの壁 .....	75
8.1.1 リダンダンシーの壁の考え方 .....	75
8.1.2 リダンダンシーの壁(応用事例1) .....	77

8.1.3 リダンダンシーの壁(応用事例 2)	80
8.2 技術の設計・自由度の壁	81
8.2.1 技術のロジカル設計及び技術の自由度について	81
8.2.1.1 技術のロジカル設計とは	81
8.2.1.2 技術の自由度とは	84
8.2.1.3 ロジカル設計・自由度に関する検討・目的	85
8.2.1.4 検証方法	85
8.2.1.4.1 抗体医薬品・研究開発プロセスの構造化	85
8.2.1.4.2 抗体医薬品の研究開発における汎用化技術(培養・精製)の日本特許(登録)による検証	85
8.2.1.4.3 最適抗体医薬品のロジカル設計についての日本特許(登録)による検証	86
8.2.1.5 検証結果	86
8.2.1.5.1 抗体医薬品・研究開発プロセスの構造化の結果(技術のロジカル設計)	86
8.2.1.5.2 抗体医薬品・研究開発プロセスの構造化の結果(技術の自由度)	88
8.2.1.5.3 抗体医薬品の研究開発における汎用化技術(培養・精製)の日本特許(登録)による検証結果	88
8.2.1.5.4 最適抗体医薬品のロジカル設計についての日本特許(登録)による検証結果	89
8.2.1.6 検証のまとめ	91
8.2.1.6.1 検証結果を受けて	91
8.2.1.6.2 技術の設計・自由度の壁	97
8.2.1.7 技術の設計・自由度の壁・まとめ	99
8.2.2 新しい抗体探索の事例紹介	99
8.2.2.1 新しい抗体探索について	99
8.2.2.2 新しい抗体探索の事例	100
8.3 知識の壁	101
8.3.1 知識の壁とは	101
8.3.1.1 知識の壁を考えるための日本での事例	101
8.3.1.2 Web of Science Core Collection を用いたバイオ医薬品の分析 1	103
8.3.1.3 Web of Science Core Collection を用いたバイオ医薬品の分析 2	108
8.3.2 知識の組織間学習	113
8.3.3 知識の壁:まとめ	115
8.4 本章のまとめ	117
第9章 バイオ医薬品研究開発プロセス分析	121
9.1 バイオ医薬品の特徴付け(変数)	121
9.2 日本のバイオ医薬品研究開発における3つの分岐点と関数	121
9.3 サブ関数としての4つの壁	121

9.4 本章のまとめ .....	122
第Ⅲ部 日本のバイオ医薬品研究開発戦略～組織間関係論に基づいた分析～	
第10章 日本のバイオ医薬品研究開発プロセス(「変数」)・組織間関係論・戦略との 関係性 .....	123
10.1 組織間関係論を用いる必然性 .....	123
10.2 制度化パースペクティブ .....	124
10.2.1 連動する制度化パースペクティブと国プロジェクト .....	124
10.2.2 制度化パースペクティブに基づく国施策の空白期 .....	126
10.2.3 制度化パースペクティブに基づく国施策と飛び移り .....	126
10.3 資源依存パースペクティブと協同戦略パースペクティブ .....	128
10.3.1 資源依存パースペクティブと協同戦略パースペクティブの関係 .....	128
10.3.2 分析手法とその結果 .....	128
10.3.3 資源依存パースペクティブと協同戦略パースペクティブの関係:分析結果 の考察 .....	131
10.4 学習パースペクティブ(組織内学習と組織間学習) .....	132
10.4.1 学習パースペクティブ～中外製薬の事例分析～ .....	132
10.4.2 学習パースペクティブ～小野薬品の事例分析～ .....	135
10.4.3 学習パースペクティブ～武田薬品の事例分析～ .....	137
10.5 研究ネットワーク .....	139
10.5.1 研究ネットワーク .....	139
10.5.2 世界の臨床試験事例分析 .....	141
10.5.2.1 日本及び欧米製薬会社の抗体医薬品臨床試験分析 .....	141
10.5.2.1.1 日本及び欧米製薬会社の抗体医薬品臨床試験分析・目的 .....	141
10.5.2.1.2 日本及び欧米製薬会社の抗体医薬品臨床試験分析・方法 .....	141
10.5.2.1.3 日本及び欧米製薬会社の抗体医薬品臨床試験分析・結果 .....	142
10.5.2.1.4 日本及び欧米製薬会社の抗体医薬品臨床試験分析・考察 .....	143
10.5.2.2 関節リウマチ抗体医薬品の臨床後期試験分析 .....	145
10.5.2.2.1 関節リウマチ抗体医薬品の臨床後期試験分析・目的 .....	145
10.5.2.2.2 関節リウマチ抗体医薬品の臨床後期試験分析・方法 .....	145
10.5.2.2.3 関節リウマチ抗体医薬品の臨床後期試験分析・結果 .....	146
10.5.2.2.4 関節リウマチ抗体医薬品の臨床後期試験分析・考察 .....	148
10.6 組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクス .....	149
10.6.1 「変数」・組織・戦略の関係 .....	149
10.6.2 組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクス～中外製薬の事 例分析～ .....	151
10.6.3 組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクス～小野薬品の事 例分析～ .....	153
10.6.4 組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクス～武田薬品の事 例分析～ .....	155

10.6.5 組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクス～事例分析のまとめ～	158
10.6.6 事例分析による「変数」・戦略と組織間関係論パースペクティブの関係	162
10.7 本章のまとめ	165
第 11 章 結論と今後の研究課題	168
11.1 リサーチクエスションに対するまとめと考察	168
11.2 本研究の目的に対するまとめと考察	170
11.3 本研究の成果	175
11.4 本研究の可能性	176
11.5 今後の研究課題	177
第 12 章 総括	178
参考文献	181
研究業績等	191
謝辞	191

## 図目次

- 図 1. 日本におけるバイオ医薬品研究開発への参入容易性と上市困難性を示した模式図
- 図 2. バイオ医薬品自体の特性と製品研究開発に関わる組織との関係
- 図 3. 本論文の構成
- 図 4. 本論文のフローチャート
- 図 5. ヒト抗体の模式図
- 図 6. 様々な抗体の構造と免疫原性
- 図 7. 日本のバイオ医薬品研究開発における 3 つの分岐点
- 図 8. バイオ医薬品・研究(製造)フロー概略
- 図 9. バイオ医薬品研究開発における深耕“Exploitation”と探索“Exploration”
- 図 10. 3 つのデータベースを用いたプラットフォーム技術・ヒット件数検索結果
- 図 11. バイオ医薬品におけるプラットフォーム技術の早い変遷
- 図 12. リダンダンシーの影響を受けるバイオ医薬品
- 図 13. 通常の製品・低分子医薬品とバイオ医薬品におけるイノベーション・パターンの違い
- 図 14. 技術のロジカル設計・自由度
- 図 15. 年次別抗体関連登録特許件数(日本)
- 図 16. 中外製薬における Roche 社及びアカデミアとの共同研究(模式図)
- 図 17. 小野薬品における BMS 社及びアカデミアとの共同研究(模式図)
- 図 18. A-index と h-score の平均著者人数の相関関係
- 図 19. h-score の平均著者人数を変動させた場合の A-index との相関関係
- 図 20. 日本のバイオ医薬品研究開発における 3 つの分岐点での研究開発の特性を表した関数
- 図 21. 連動する制度化パースペクティブと国プロジェクト
- 図 22. 新たなプラットフォーム技術への飛び移り
- 図 23. バイオ医薬品研究開発における資源依存パースペクティブの分類
- 図 24. 日本のバイオ医薬品研究開発プロセス(「変数」)・組織間関係論・戦略との関係性
- 図 25. 組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクス ～中外製薬の事例分析～
- 図 26. 組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクス ～小野薬品の事例分析～
- 図 27. 組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクス ～武田薬品の事例分析～
- 図 28. 組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクス ～事例分析のまとめ～
- 図 29. 初期参入期&持続継続期での参入容易性と上市困難性・メカニズム説明
- 図 30. 進路選択期での参入容易性と上市困難性・メカニズム説明



## 表目次

表 1. 中外製薬におけるバイオ医薬品関連での主な提携及び買収事例
表 2. 小野薬品における PD-1 抗体医薬品研究開発の経緯
表 3. 小野薬品におけるバイオ医薬品関連での主な提携及び買収事例
表 4. 武田薬品におけるバイオ医薬品関連での主な提携及び買収事例
表 5. 日本の 3 つの製薬会社:まとめ
表 6. 組織間関係論の 7 つのパースペクティブ
表 7. 抗体医薬品・研究開発プロセスの構造化
表 8. タンパク医薬品・研究開発プロセスの構造化
表 9. 低分子医薬品・研究開発プロセスの構造化
表 10. 抗体医薬品・研究プロセスと新規バイオテクノロジー導入
表 11. 抗体医薬品・研究開発プロセスと技術のロジカル設計・自由度
表 12. タンパク医薬品・研究開発プロセスと技術のロジカル設計・自由度
表 13. 低分子医薬品・研究開発プロセスと技術のロジカル設計・自由度
表 14. 技術のロジカル設計・自由度の判断根拠(抗体医薬品・研究開発プロセス)
表 15. 抗体医薬品の登録特許(日本)一覧
表 16. タンパク医薬品(非抗体医薬品)の登録特許(日本)一覧
表 17. 臨床試験段階における抗体医薬品の品目数
表 18. 1980 年代にバイオ医薬品に初期参入した主な日本企業
表 19. 日本で主導的に研究開発されたバイオ医薬品例
表 20. 日本で主導的に研究開発されたバイオ医薬品及び国別引用レポート数
表 21. 日本で主導的に研究開発された可溶性 IL6 受容体抗体: 所属機関-拡張と引用レポート数
表 22. 日本で主導的に研究開発された PD-1 抗体: 所属機関-拡張と引用レポート数
表 23. 米国で主導的に研究開発されたバイオ医薬品例
表 24. 構造化したタンパク医薬品・研究開発プロセスと 4 つの壁の関係
表 25. 構造化した抗体医薬品・研究開発プロセスと 4 つの壁の関係
表 26. バイオ医薬品関連の主な重要特許技術
表 27. 資源依存パースペクティブと協同戦略パースペクティブの関係
表 28. 日本と欧米のトップ製薬会社の抗体医薬臨床試験
表 29. 関節リウマチ抗体医薬品の臨床後期試験分析・結果
表 30. 4 つの組織間関係論と「変数」(サブ関数)の関係
表 31. 日本の大手製薬会社 3 社の戦略と 4 つの組織間関係論との関係
表 32. 4 つの壁と 1 つの特性・本研究での考案理由まとめ
表 33. 中外製薬、小野薬品、武田薬品、及び撤退企業等の事例分析
表 34. 3 つの分岐点における参入容易性と上市困難性の理由

## 重要用語集

本研究において次の用語については、以下記載のように定義する。

### 【バイオ医薬品】

元々定義として明確なものはないが、以下の広義の定義ではなく狭義の定義とする。但し、将来的に開花が予想される核酸を用いる核酸医薬品、ペプチドを用いるペプチド医薬品も概念的には含むものとし、核酸医薬品、ペプチド医薬品と表記する。

#### 〔狭義のバイオ医薬品〕

遺伝子組換え技術応用医薬品（タンパク医薬品、抗体医薬品）及び細胞培養医薬品。

#### 〔広義のバイオ医薬品〕

生物が作り出すもので植物由来と抗生物質以外のものを原材料として製造される医薬品の総称。ヒト由来医薬品、血液由来医薬品、ワクチン、抗毒素血清等に加えて狭義のバイオ医薬品。

### 【（遺伝子組換え）タンパク医薬品】

遺伝子組換え技術を用いて作製したタンパク質を医薬品としたものであり、本研究では抗体医薬品を除く。

### 【低分子医薬品】

低分子の化合物からなる医薬品のことで、分子量が数 1,000 以下程度の主に有機合成法で作製される医薬品を意味する。生産方法としては一部には、抗生物質等微生物の培養法による発酵生産法、ワクチンで見られる鶏卵等での生産法、生薬に見られる天然物から得られる化合物そのものを用いる生産法も含まれる。

### 【臨床試験】

治験とも言う。評価対象の医薬品の有効性、安全性等を見るためにヒトを対象にして行う試験のことを言う。

### 【ゲノム創薬】

遺伝子情報であるゲノム情報を活用し創薬されたこれまでにない医薬品（低分子医薬品、バイオ医薬品共に）を意味する。

### 【抗体医薬品】

遺伝子組換え技術及び細胞培養技術を用いて作製した医薬品であり、認識する抗原認識部位が単数であるモノクローナル抗体、及び認識する抗原認識部位は単数であるが、その抗体が複数混在するポリクローナル抗体両方を含む。

### 【核酸医薬品】

DNA や RNA を構成する塩基からなる天然型のヌクレオチド、あるいは医薬品化のために修飾したヌクレオチドである医薬品を意味する。核酸医薬品にはアンチセンス、siRNA、デコイ、アプタマーが含まれる。

### 【再生医療】

臓器や組織を、体外で作製・構築した幹細胞等目的の細胞に分化し得る細胞等を用い、再構築して治療する医療を意味する。本研究においては、医学分野としての再

生医学、及び医薬品としての再生医療技術を活用して作製する医薬品である再生医薬も再生医療に包含するものとする。

#### 【バイオシミラー】

バイオシミラー(Biosimilar)とは低分子医薬品で言うジェネリック医薬品とは似てはいるが異なる概念となる。ジェネリック医薬品は完全に先行医薬品と同一の構造物となるが、バイオ医薬品では微生物や動物細胞を用いて生産するため、先行のバイオ医薬品と完全に同一の構造物を作るとはほぼ不可能である。そのため先行品とは完全に同一ではないが、厳密な比較試験や臨床試験で、医薬品としての同等性が検証されたものを意味する。日本の厚生労働省が定義しているバイオ後続品もバイオシミラーに含めて考える。一方、バイオベターと言う概念も存在するが、これはバイオ医薬品の従来品に比べた改良品を意味しており、完全に新薬の範疇に入る医薬品である。

#### 【ペプチド医薬品】

分子量が 5,000 程度以下のペプチドからなる医薬品で、体内で見出される種々の生理活性ペプチドを含む。遺伝子組換え技術で作製したものは本研究ではバイオ医薬品に含めるが、それ以外の有機合成技術等で作製したものについては、バイオ医薬品には含めない。

#### 【ブロックバスター】

年間売上高 10 億米ドル(約 1,000 億円)以上の売上高の医薬品を意味する。

#### 【ベスト・イン・クラス】

ベスト・イン・クラスはそのクラスで最高を意味する英語 Best-in-class 由来の医療業界用語に従い、既存の医薬に比べて明確な優位性を持っている医薬を言う。なお革新的・独創的な画期的新薬はファースト・イン・クラス(First-in-class)と言う。

#### 【抗原性】

抗体に結合する物質を抗原と言い、抗原が抗体に結合する性質を抗原性と呼ぶ。抗原が抗体に結合すると様々な生体の反応を惹起し、例えばアレルギー反応もその 1 つ。多くの場合、生体にとってマイナスの作用、すなわち副作用につながる。また抗原が抗体の産生や細胞性免疫等を誘導する性質を免疫原性と言う。

#### 【CRO と CMO】

CRO は医薬品の研究受託組織(Contract Research Organization)のことで、医薬品メーカーから臨床試験や非臨床試験、そしてそこに至るまでの基礎研究、応用研究を受託する組織のことである。一方 CMO とは、医薬品の製造受託組織(Contract Manufacturing Organization)のことで、医薬品メーカーから医薬品の製造を受託する組織のことを言う。

#### 【プラットフォーム技術】

バイオ医薬品としては、タンパク医薬品、抗体医薬品、核酸医薬品、及びペプチド医薬品、細胞培養医薬品等が挙げられるが、どのバイオ医薬品に属するかを決める重要な、根幹にかかわる技術を言う。例えば、タンパク医薬品の場合、遺伝子組換え技術が製品開発における共通の技術として働くことから、プラットフォーム技術であるとし

ている [石川雅敏, 2008]。核酸医薬品の場合、核酸を用いて医薬品にすることに関わる、製品開発に共通の技術が該当する。

#### 【探索(exploration)と深耕(exploitation)】

March, James, G. [March, 1991]が示している、組織が知識を学習し取り込む活動の2つ。探索と深耕は対照的な学習で、どちらかに重点を置くともう一方が疎かになると言うトレードオフの関係が認められる。

#### 【飛び移り(Jump)】

その時点で研究開発に取り組んでいる技術の深耕(Exploitation)をおざなりにして、有望に見える目新しい新規技術の探索(Exploration)に乗り換えて行くことで、特に新たに研究開発された(されつつある)バイオ医薬品のプラットフォーム技術に、それまで手掛けていた医薬品から乗り換えることを言う。

#### 【技術のロジカル設計】

バイオ医薬品の研究開発ステップに関して、技術の設計がロジカルに可能な場合、すなわち計画・設計すればおおよそ計画・設計意図通りに目的が達成できる場合、ロジカル設計が「可」と言う。

#### 【技術の自由度】

バイオ医薬品の研究開発において、ある研究の目的を達成するための方法論として、例えばある技術 a、技術 b、技術 c、技術 d そして技術 e と、多くの技術を活用することが考えられる場合、本研究では技術の自由度が高い(High)と表現している。逆に、ある目的で研究を行う場合、その目的を達成するための方法論として、ある技術 a しか活用できないといった場合、本研究では技術の自由度が低い(Low)と表現している。

#### 【リダンダンシー】

バイオ医薬品においてリダンダンシーについては以下 3 つの考え方に従う [宮坂信之 & 宮島篤, 2004]。①複数の分子がほぼ同様の活性を有している。②1 つの分子がほとんど同一の構造である、異なる遺伝子産物が存在する(由来は異なる分子だが極めて似ているものが存在する)。③1 つの分子が複数の異なる活性(効果)を有する。③については、プレイオトロピー(Pleiotropy、多面発現)と言う言い方もするが、ここではリダンダンシーに含めて考える。

#### 【知識】

医薬品の製品化(もの作り・臨床試験等)のための広範な経験・ノウハウを意味する。

#### 【国プロジェクト】

日本の各省庁によるある特定のテーマに関する国家プロジェクト、及びそれに関連した動きを指す。技術研究組合もその1つである。

#### 【技術研究組合】

通商産業省(現、経済産業省)により 1961 年に「鉱工業技術研究組合法」が制定され、2009 年の「技術研究組合法」法改正を経て現在に至り、50 以上の技術研究組合が存在している。本研究関連では、1981 年に設けられたバイオテクノロジー開発技術研究組合があり、メンバー企業同士が「共同研究」を行うための公的な共同研究プラットフォームとなっている。

### 【研究ネットワーク】

本研究で取り上げる研究ネットワークは、バイオ医薬品を作り、製品化するためのもので、特に臨床試験に関わる臨床研究ネットワークが中心となる。組織間関係論の分析枠組みには他に社会ネットワークパースペクティブもあるが、社会ネットワークパースペクティブの分析枠組みとは乖離が大きいと考えているため、ここでは単に、学習パースペクティブに付随した研究ネットワークとして捉える。

### 【ニューバイオテクノロジー】

微生物を用いた発酵技術、醸造技術等を用いた食品や発酵工業で従来から行われているバイオテクノロジーをオールドバイオテクノロジーとし、遺伝子組換え技術、細胞融合技術、細胞培養技術等最先端の技術を用いるバイオテクノロジーをニューバイオテクノロジーと称する。これらは両者の区別を意識する場合に用いるが、通常はバイオテクノロジーと表現する。

## 第1章 序論

### 1.1 はじめに

現在日本は 1990 年代初頭のバブル経済崩壊後の失われた期間から脱却し、新たな成長に向けて模索を続けている。その基軸になるものは日本の場合、先端技術であり、新しい産業を切り拓いて行くことが日本経済の成長のためにも、そしてアジア、世界経済の発展のためにも求められている。今世紀に入ってから、情報通信技術（Information and Communication Technology : ICT）がその成長の牽引役として期待され、近年、人工知能（Artificial intelligence : AI）及びモノのインターネット（Internet of Things : IOT）に期待が集まっている。

エレクトロニクス分野だけではなく、ライフサイエンス分野でも、2012 年にノーベル医学生理学賞を受賞した京都大学の山中教授が発見した iPS（induced pluripotent stem cell）細胞を中心とした再生医療が日本では新たな産業発展に向けて期待されている。しかしライフサイエンス分野には 1970 年代から世界の大きな話題を集めてきた遺伝子組換え技術を用いたバイオ医薬品があり、過去 40 年以上も期待されてきた産業分野であるが、日本ではまだ大きな産業として形成されているとは言えない現状である。

### 1.2 本研究の背景

Cohen, S. H. と Boyer, H. W. により 1973 年に遺伝子組換え技術が確立され [Cohen, et al., 1973]、この技術を核に 1970 年代に所謂ニューバイオテクノロジーが米国で勃興し、欧州及び日本他に拡散していった。1980 年代にまずは米国、そして欧州、そして日本でも研究開発する会社が相次いだ。特に日本の場合、製薬企業のみならず食品・化学・繊維等異業種企業も含め 40 社以上が参入した [Hughes, 2001] [藤原孝男, 1993]。日本では 1980 年当時通商産業省（当時）が、研究開発組合で超 LSI の開発に成功していたことから、バイオ医薬関連においても 1981 年に「次世代産業基盤技術研究組合」（遺伝子組換え DNA 利用技術<1981-1990 年>、工業用バイオリアクター<1981-1988 年>、細胞大量培養利用技術<1981-1989 年>の 3 テーマ）を作り、10 年間で数 100 億円をかけて、欧米に追い付けと官民を挙げて取り組んだ [齊藤幸則 & 江村陽子, 1985] [並木徹ら, 1982] [松井隆幸, 1992] [山口雅弘 & 若狭良一, 1982]。参画民間企業は製薬会社に加えて化学会社が参画していた [並木徹ら, 1982]。通商産業省（当時）のバイオテクノロジー関連の国家（ナショナル）プロジェクト（以下、国プロジェクト）としては先の 3 つに続いて、機能性蛋白集合体応用技術<1989-1998 年>、複合糖質生産利用技術<1991-2000 年>が続いた [並木徹ら, 1982] [山口雅弘 & 若狭良一, 1982]。他には基盤技術研究促進センター出資のプロテイン・エンジニアリングのプロジェクト<1986-1995 年>も時代の要請に従って作られた [並木徹ら, 1982] [山口雅弘 & 若狭良一, 1982]。1980 年代前後

のバイオテクノロジー関連の国プロジェクトとしては、他に科学技術庁（当時）による新免疫物質（インターフェロン）の開発に関する総合研究や、ライフサイエンス推進プロジェクトとしてバイオリアクターや新微生物利用も形成された〔齊藤幸則 & 江村陽子, 1985〕。

このように日本では多くの会社がインターフェロン等の研究開発に取り組んだ〔Hughes, 2001〕〔藤原孝男, 1993〕〔次世代産業基盤技術研究開発制度 10 周年記念事業推進委員会, 1992〕。インターフェロンについては、日本では 1980 年前後から、夢の新薬あるいはガンの特効薬といった表現で、新聞や雑誌、TV 等マスメディアで数多く取り上げられ、社会的にも大きな反響を与えていた〔小林茂保, 1987〕。日本の場合、1980 年当初微生物発酵及び酵素関連技術の水準は高く〔松井隆幸, 1992〕〔次世代産業基盤技術研究開発制度 10 周年記念事業推進委員会, 1992〕〔Edwards, et al., 1984〕、発酵生産物の分離・精製プロセスについても、抗生物質の生産量が世界一で、研究者・技術者の質量両面の充実は欧米に劣っているとは思えない状況であった〔松井隆幸, 1992〕〔次世代産業基盤技術研究開発制度 10 周年記念事業推進委員会, 1992〕〔Edwards, et al., 1984〕。実際、日本の研究開発力を評価する声もあった〔次世代産業基盤技術研究開発制度 10 周年記念事業推進委員会, 1992〕〔Edwards, et al., 1984〕。日本は、インスリンとヒト成長ホルモンでは米国に後れを取ったが〔Hughes, 2001〕、一部のインターフェロンや腫瘍壊死因子（TNF: Tumor necrosis factor）の基礎研究では日本企業も欧米と肩を並べる状況〔藤原孝男, 1993〕〔次世代産業基盤技術研究開発制度 10 周年記念事業推進委員会, 1992〕で、発酵生産技術に強みがあった中外製薬、キリンビールによるエリスロポエチン（Erythropoietin: EP0）と顆粒球コロニー形成刺激因子（Granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF）の医薬化では、米国バイオベンチャー大手の Amgen 社と特許係争を演じるほどになった〔Tanaka, 1985〕〔久川桃子, 2002〕。

しかし TPA で東洋紡等が Genentech 社に特許係争で敗れたこと〔小嶋勝ら, 2007〕、次世代技術であった副作用のない抗体の研究開発において日本企業は欧米の後塵を拝し〔日本医薬品産業現代史編纂委員会, 2014〕、1990 年代に多くの企業が撤退していった。1995 年までに上市まで漕ぎ着けたバイオ医薬品としては、1985 年に日本初のバイオ医薬品として遺伝子組換えインスリンが承認され、1988 年には遺伝子組換えヒト成長ホルモンが承認された〔西島正弘 & 川崎ナナ, 2013〕。その他には、インターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\beta$ 、EP0、TPA、血液凝固第 VIII 因子、G-CSF、インターロイキン 2（Interleukin 2: IL2）等で決して多くはなかった〔西島正弘 & 川崎ナナ, 2013〕。中外製薬の松崎は、この段階でのバイオ医薬品を、第 1 世代のバイオ医薬品としている〔松崎淳一, 2013〕。バイオ医薬品の研究開発から撤退した企業に関する報告はその性格上多くはないが〔田島建ら, 2005〕、現実には臨床開発を進める会社も時間の経過とともに減少していったことから、多くの企業が撤退していったと言える〔富田稔, 2000〕。その少ない報告の 1 つが、大手製薬及び大手食品会社 3 社が TNF の

開発を中断したこと、大手化学及び中堅製薬会社がインターフェロンの開発を中断したとしていた〔澤井仁, 1987〕。この1990年代初頭から10年程度はバイオ医薬品の大型製品が生まれず、既存のバイオ医薬品の使用量が増加したものの、薬価引下げの影響等で市場はほとんど成長しなかった〔松崎淳一, 2013〕。

バイオ医薬品産業は現在、欧米を中心に最先端技術として21世紀をリードしている。なかでもバイオ医薬品産業の中核的な存在として、現在国内外で抗体医薬品が脚光を浴びている。抗体医薬品の市場は世界で2016年時点において、800億ドル〔Grillo, et al., 2017〕、国内でも7,200億円規模（2015年）となっている〔赤羽宏友, 2017〕。抗体医薬を中心にブロックバスターは、2016年にバイオ医薬品を中心とする生物学的製剤では43品目となった（全体で114品目）〔国際医薬品情報編集部, 2017〕。現在抗体医薬品の上市品は60品目以上となっている。このうち日本の製薬会社が研究開発をおこなった品目は中外製薬の可溶性IL6受容体抗体Actemra (tocilizumab)、及び小野薬品株式会社〔以下、小野薬品〕とBristol-Myers Squibb〔以下、BMS〕社のPD-1抗体Opdivo (nivolumab)のみで欧米に比べて大きく遅れている〔国際医薬品情報編集部, 2017〕。

### 1.3 リサーチクエスト

本章の1.1はじめに、及び1.2本研究の背景でも触れたが、多くの、特に先端技術と称せられる産業分野の中で、バイオテクノロジー関連の産業は、その話題性と期待の割に、エレクトロニクス等の成長産業と比較した場合には、産業化が順調に進んでいるとは言い難いとしている。しかし、バイオテクノロジー関連の産業の中でも特にバイオ医薬品については、前述の通り1980年代に製薬企業だけでなく異業種企業も数多く研究開発に参入したことを指摘することができる〔藤原孝男, 1993〕〔齊藤幸則 & 江村陽子, 1985〕。一方、数多くの企業がバイオ医薬品の研究開発に参入したものの、1990年代には多くの企業が製品開発に失敗し撤退していった。

上記に基づいて本研究では日本のバイオ医薬品に関する下記のリサーチクエストを設定する。

「日本のバイオ医薬品の研究開発において、何故研究の着手は比較的容易（参入容易性）であるが、製品化・上市へと進みにくいのか（上市困難性）」

図1に日本におけるバイオ医薬品研究開発への参入容易性と上市困難性を模式的に示した。以下、研究の着手が比較的容易であることを、「参入容易性」、製品化・上市へと進みにくいことを、「上市困難性」と呼ぶこととする。

なお本リサーチクエストを考えるにあたり、本研究では研究開発以外の視点、例えばマーケティング、ファイナンス等の起業工学〔富澤治, 2014〕の考え方を取り入れての考察は行わず、より本研究の視点を明確にするためにイノ



ベーション論を中心に、バイオ医薬品の研究開発にフォーカスして考察を行うこととする。

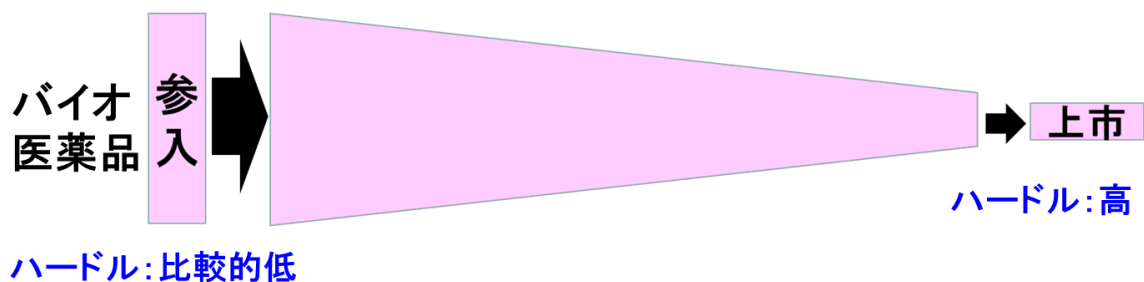


図 1. 日本におけるバイオ医薬品研究開発への参入容易性と上市困難性を示した模式図

#### 1.4 本研究の目的

本研究の目的としては、リサーチクエスチョンとして挙げた「日本のバイオ医薬品の研究開発において、何故研究の着手は比較的容易（参入容易性）であるが、製品化・上市へと進みにくいのか（上市困難性）」に関するメカニズムを、プロセスに関する検討及び組織間関係論を用いて解明することとする。但し、よりシャープでかつクリアな結論を得るために、前提として、日本のバイオ医薬品でもファースト・イン・クラスのもの、すなわち、バイオシミラーを除いたバイオ医薬品を本研究の対象とする。これは本研究において、戦略を考えて行く中で、基本的に Porter, M. E. の 5 フォースに基づくポジショニング論 [Porter, 1995] の考えではなく、Barney, J. B. のリソース・ベースト・ビュー [Barney, 2001] の考えを重視して行くことを意図しているためである。リサーチクエスチョン及び本研究の目的を考えて行く場合に、ポジショニングの考えで研究の対象となるバイオ医薬品を多くの階層に分けて考えて行くと、対象が不明確となるためである。

さて、第 4 章の先行研究レビューでも述べるが、本リサーチクエスチョンに対する一部の説明は、既に先行研究を用いて行うことができる。例えば、日本の会社は 1980 年代当時抗生物質の生産については世界トップレベルで、発酵生産技術に自信をもっていたこと [松井隆幸, 1992] [Edwards, et al., 1984]、日本の行政が遺伝子組換え技術での検討を、法制面や産官連携面で後押ししたこと [並木徹ら, 1982] [次世代産業基盤技術研究開発制度 10 周年記念事業推進委員会, 1992]、小規模で遺伝子操作の研究ができたこと [バイオ 21 グループ, 1987]、等が挙げられる。これらによって当時の企業は、異業種企業も含めてバイオ医薬品の研究開発に積極的に取り組むことができた。しかしこれらは表面的に見ただけともいえ、本研究の目的として、研究開発プロセスを構造化し詳細検討すること、及び組織間関係論を用いた検討により、日本のバイオ医

薬品の研究開発において、何故研究の着手は比較的容易（参入容易性）であるが、製品化・上市へと進みにくいのか（上市困難性）に関するメカニズムを解明、日本のバイオ医薬品の研究開発の本質に迫りたいと考えている。このことによりこれまでは明確になっていなかった、バイオ医薬品の研究開発においてどうすればより確実に製品化・上市が実現可能になるかについての理解が深まるものと考えている。

### 1.5 本研究の研究手法

基本的には、記述的推論を用いて検証を進める。すなわち、下記の手順で行う。

- ① できるだけ多くの事実を正確に把握し整理する。
- ② 事実をもとに記述的推論を行い、仮説を構築する。
- ③ 仮説を検証するために複数の企業事例を分析する。
- ④ 一部については定量的な分析で仮説の検証（傍証）を行う。

利活用する情報源としては学術論文、特許情報、データベース上の情報の他に、一般雑誌記事や場合によっては新聞記事、インターネット上の情報も参考にし、筆者が過去関係者にヒアリングし入手した情報も含まれる。本研究の研究手法については、個別には各章で仮説の検証を行う際に具体的な方法を示すこととする。

記述的推論については、先行研究〔那須清吾, 2015〕〔G・キング, et al., 2004〕でも議論されているが、定性的研究における中心的な方法論で、個々のある意味細かい事象に左右されることなく、事実を詳細に観察・記述・整理し、事象を大局的に捉え、その背後に潜むメカニズムや法則性を推論することになる。これにより研究対象の説明に必要な含意を得ることができる。本研究では 1973 年に遺伝子組換え技術が確立された時代から今日までの流れを分析するため、過去 40 年以上遡り、当時は全くその理由や意味がわからなかった事象についても、今日ではその意味や意義も理解できる事象もあると思われることから、当時報告された論文では議論できなかった事象も議論し、何よりも大局的に俯瞰し、考えることができると見ている。一部については定量的な分析も可能であり、実際適宜分析議論するが、その事象を定量的に取り上げた意味自体は、大局的な観点から重要性が高いと見ている故であり、闇雲に可能な部分について定量分析を試みているわけではない。

ところで先の先行研究〔那須清吾, 2015〕〔G・キング, et al., 2004〕でも論じているバイアスについては、以下のように考えている。バイオ医薬品に関する技術経営的視点で見た先行研究の中でも、例えば重回帰分析を行って 1 つの結論を出しているケースも見受けられる。那須も多変量解析のリスクを議論しているが〔那須清吾, 2015〕、数学的に重回帰分析を行い、仮説が検証されたとしている先行研究でも、そもそも分析に用いた母集団が偏っている場合、すな

わちほとんど同じパターンの出所の会社を抽出し分析しても、結果的に均質な結果しか得られず、全体の構造的な理解が完全とは行かず、バイアスが生じるリスクが高くなると思われる。したがってあくまでもできるだけ多くの事実を正確に把握、整理し、構造的な理解を行うことをまず重視し、事実をもとに記述的推論を行い、仮説を構築する。そして仮説を検証するために複数企業の事例を分析する。但し、一部重要度が高いと見た場合については定量的な分析で仮説の検証（傍証）を行う。

## 1.6 本研究の特徴と意義

### 1.6.1 本研究の特徴

本研究の特徴としては以下が挙げられる。

- ①技術経営と言う社会科学とバイオテクノロジーと言う自然科学を組み合わせる考察
- ②基礎研究と応用研究両面から見た考察
- ③民間企業研究開発者の視点で考察

それぞれについて以下説明する。まず①の技術経営と言う社会科学とバイオテクノロジーと言う自然科学を組み合わせた考察であるが、先行研究ではバイオテクノロジー、特に日本でバイオ医薬品と言うことであれば、バイオベンチャーとバイオ医薬品を組み合わせた先行研究は多い〔尾崎弘之, 2007〕〔元橋一之, 2009〕〔中村洋, 2009〕。日本では多くの議論が本点に集中し、バイオ医薬品はバイオベンチャー中心に研究開発を実施しているかの様相を呈していた。実際、日本で2000年代初頭からの大学発ベンチャー育成ブームにおいてバイオベンチャーが急増した際には、日本の製薬企業の大半はバイオ医薬品の研究開発にあまり力が入っていない状況であったため、先のバイオ医薬品はバイオベンチャー中心に研究開発を実施していたとの表現はある意味正しかったとも言える。しかし、このバイオベンチャーとバイオ医薬品の議論については、多くは自然科学者側からの論述となっている〔真島英司, 2000〕〔森下竜一, 2002〕〔黒田俊一, 2005〕〔山村研一, 2006〕。その理由としては大学発ベンチャーを自ら立ち上げた、あるいは立ち上げに関わったアカデミアの研究者が、自身の経験をもとに記述したものが多いためと思われる。一方、社会科学者が論じている場合も数少ないが見受けられる。この場合も、先のバイオベンチャーブームを横から見ていて、記述していることが多いと思われる。社会科学者がバイオベンチャーブーム以前から論じている場合もあり、この場合は、技術にフォーカスすると言うよりも、新しい技術を用いた産業化へのチャレンジと言う、あくまでも社会科学視点であるように思われる。既存の医薬品、すなわち低分子医薬品の延長線上で捉え、これまで低分子医薬品で論じられてきた概念をバイオ医薬品に適応したと言う論調が多いと思われる。ところが本研究では、技術経営と言う社会科学とバイオテクノロジーと言う自然科学を組み合わせる考察

する。バイオテクノロジーの中で、バイオ医薬品にフォーカスし、自然科学の視点から従来あまり議論されていない論点を掘り起こし、その論点に関して技術経営論、イノベーション論、起業論及び組織間関係論を駆使して考察する。池島は、製薬企業のマネジメントに関する学術研究において自身の実証分析の経験を踏まえ、「マネジメントの実態の把握でありながら、分子生物学的な基本的知識を持っていないと表面的な議論で終始してしまう」と評している〔池島政広，2007〕。

次に②の基礎研究と応用研究両面から見た考察であるが、そもそも自然科学、なかでもライフサイエンス分野の論文では、基礎研究と応用研究両面を同時に記述することはあまりなく、どちらかにフォーカスした記述が一般的である。もちろん何か特定のテーマ、バイオ医薬品であれば特定のバイオ医薬品、例えば、EP0 についての総説の場合は、基礎研究部分として EP0 の発見から、基礎的なメカニズム等検討についての記述を行った後、その応用研究として、遺伝子組換え技術を用いた生産系の構築として、培養細胞の作製、精製方法の検討、品質評価等について記載し、さらに EP0 の前臨床試験、臨床試験の結果についても記載される。そして最後に EP0 が当局により承認されたといったものとなるだろう。しかし、こういった総説は全体の中で少数派である。それに対して、①で説明した社会科学と自然科学を組み合わせた議論の場合、本来基礎研究と応用研究両面を見るのはむしろ自然の流れであると考えられるが、実際の先行研究では、応用研究面を注視し議論していることが多い。これは専門外の研究者には基礎研究の部分の技術的な理解が、①でも述べたが、表面的にならざるを得ないためではないかと考えている。本研究では、基礎研究と応用研究両面から見た考察を主に社会科学視点から行う。基礎研究と応用研究両面から見た考察を自然科学視点のみで行うことは、特定のバイオ医薬品についての総説が数多く存在するため、そのような議論は先行研究に任せたい。社会科学視点も加味した考察はこれまでにあまり存在しないと考えており、本研究の特徴になり得ると考えている。先述の社会学者がバイオベンチャーブーム以前から論じている場合、バイオ医薬品の研究開発を応用研究面、特に製品化された医薬品の産業面での考察が中心であることが多いが、本研究では、基礎研究と応用研究両面から観察し、社会科学的視点から考察を行う。

最後に③の民間企業研究開発者の視点で考察であるが、これについては、アカデミア出身者であっても民間企業研究開発者であっても論点の考察には何も変わらないことも当然あり得る。本研究の全体的な記述が、過去 40 年間以上にわたるものであり、筆者が民間企業研究開発者出身であり、その時代時代で筆者が感じたこと、聞いたこと等を基に事実を把握し整理しているため、現在の研究者が当時を知らないままに過去について調査し、事実を集めることとは自ずと異なる部分も出てくると考えている。

同じく先端技術分野のエレクトロニクス分野では技術経営視点での考察が世界中で精力的に実施されているが、バイオテクノロジーと言う 40 年以上も話題

を集めている先端技術分野にも関わらず、バイオテクノロジーの技術経営視点での考察は国内の研究者では少なく、欧米でもそれほど盛んと言うわけではない。本研究を開始する前に考えた以上に少ない研究者と研究成果であり、本分野は今後精力的に研究を進めて行くべき分野ではないかと考えている。

#### 1.6.2 本研究の意義

本研究の意義としては、以下の2点を考えている。

- ①社会科学の側面から見たバイオ医薬品の特性を、プロセスを構造化し詳細検討しながら整理
- ②これまでのバイオ医薬品研究開発（日本）についての組織間関係を含めた理解

本研究の特徴でも述べたが、バイオテクノロジー分野の技術経営論、イノベーション論、起業論及び組織間関係論はエレクトロニクス分野で議論されているものと比較すると、質量ともに圧倒的に少なく、本研究で行った上記の2点の考察は、今後本分野での社会科学からの考察に寄与することと期待したい。

もう少し具体的に本研究の意義を以下に示す。まず本研究によりバイオ医薬品自体の特性と製品研究開発に関わる組織との関係を示すことができる。図2に示したが、まずはバイオ医薬品自体の特性を、できるだけ多くの事実を正確に把握し整理することで理解する。図2では特性1、特性2、特性3、及び特性4と4つの特性を把握したとしている。あくまでもこのバイオ医薬品自体の特性は、バイオ医薬品と言うものの特性であり、どこの国で誰がバイオ医薬品を作ろうと、その特性は基本的には変わらないものと、そうではなく、どこかの国で誰がバイオ医薬品を作るかによって変わってくる特性もあると見ている。すなわち製品研究開発に関わる組織（内部/外部）が関わり、この組織には、産業構造（外部環境）の変化が大きく影響を及ぼすと思われる。製品研究開発に関わる組織を見るには、組織間関係論が適しており、本研究では組織間関係論を用いて、バイオ医薬品自体の特性と製品研究開発に関わる組織との関係を示して行く。このようなバイオ医薬品、及びバイオ医薬品研究開発の見方は先行研究では見られないもので、本研究の意義と言える。

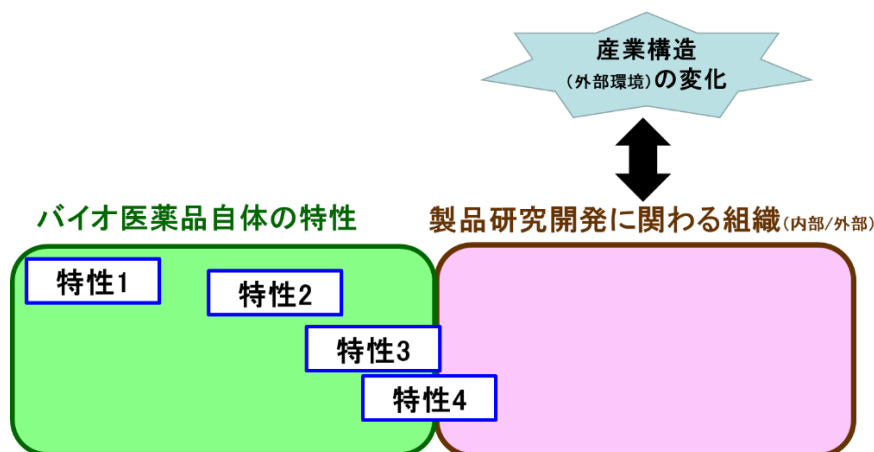


図 2. バイオ医薬品自体の特性と製品研究開発に関わる組織との関係

### 1.7 本論文の構成

本論文の構成は以下の通りである。第Ⅰ部、第Ⅱ部及び第Ⅲ部の3部構成であるが、それらの前後に序章と、結論と総括を配している。最初に序章として本研究の背景を概説する。それに続いて、リサーチクエスチョン及び本研究の目的について説明する。リサーチクエスチョンは日本のバイオ医薬品研究開発における参入容易性及び上市困難性である。また本研究の目的はその参入容易性及び上市困難性のメカニズムを論じることである。続いて、本研究目的を達成するための本研究の研究方法について述べた後、本研究の特徴と意義について触れることとする。

この次に第Ⅰ部で、バイオ医薬品研究開発の論点整理を、第2章、第3章及び第4章で行う。第2章は医薬品産業と医薬品研究開発の特徴について、世界の医薬品産業の歴史、世界の医薬品の研究開発、日本における医薬品産業、日本における医薬品の研究開発、世界のバイオ医薬品産業とその研究開発、日本のバイオ医薬品産業、日本におけるバイオ医薬品の研究開発について概説する。

続いて第3章では、日米バイオ医薬品企業5社に関する事例研究を取り上げる。米国企業としては、Genentech社及びAmgen社の2社、日本企業としては、中外製薬、小野薬品、及び武田薬品の3社を取り上げ、それぞれの医薬品企業としての歴史を記述した。次の第4章では、先行研究レビューを行う。本研究では様々な視点、角度から分析を行うことから、それぞれについて先行研究の状況を見る。最初にバイオ医薬品の技術経営的特性、そして日本におけるバイオ医薬品研究開発戦略について先行研究の動向を、次にこれまでに医薬品産業に適用された組織間関係論の先行研究について示す。

引き続き第Ⅱ部では、バイオ医薬品の特性分析～プロセスモデルを活用した技術経営的視点～で、第5章、第6章、第7章、第8章そして第9章と5つの章からなり、本研究の中核部分をなしている。まず第5章では、日本のバイオ医薬品研究開発における3つの分岐点について説明する。最初に、根拠となる3

つの代表的な事例を基に重要な 3 つの分岐点を抽出し、具体的に第 1 の分岐点としての初期参入、第 2 の分岐点としての持続継続、そして第 3 の分岐点としての進路選択について説明する。第 6 章では、バイオ医薬品研究開発プロセスの構造化と特性分析として、抗体医薬品、タンパク医薬品、そして低分子医薬品の研究開発プロセスを構造化し、特性分析を行う。

第 7 章では日本のバイオ医薬品研究開発における科学技術の壁と、特性と考えた飛び移りについて説明する。次に第 8 章では、日本のバイオ医薬品研究開発における技術経営的要素の強い 3 つの壁（リダンダンシーの壁、技術の設計・自由度の壁、知識の壁）を順に論じ、これら 4 つの壁と 1 つの特性と考えた飛び移りについては、日本におけるバイオ医薬品への参入容易性及び上市困難性を説明するための重要な要素であることを指摘する。第 9 章では、バイオ医薬品の特徴付けを 3 つの分岐点と共に関数として捉え、日本におけるバイオ医薬品研究開発としての特性を、3 つの側面、すなわちシーズ、プロセス、ターゲット（医学ニーズ）として整理し、これらをバイオ医薬品、そしてその研究開発の特性を理解するための変数として考える。これに 4 つの壁としてのサブ関数も提示しながら、日本のバイオ医薬品研究開発における 3 つの分岐点と関数の関係を示す。

日本のバイオ医薬品研究開発における参入容易性及び上市困難性をより深く説明するためには、バイオ医薬品を研究開発している製薬会社同士の組織間関係に加えて、各社の戦略が重要となると考え、第Ⅲ部では日本のバイオ医薬品研究開発戦略～組織間関係論に基づいた分析～として、第 10 章のみであるが、日本のバイオ医薬品研究開発プロセス（「変数」）・組織間関係論・戦略との関係性を論じる。まずは、制度化パースペクティブと国プロジェクト、次に資源依存パースペクティブと協同戦略パースペクティブ、そして学習パースペクティブについて論じる。これに続き、日本のバイオ医薬品研究開発戦略・事例研究として、中外製薬、小野薬品及び武田薬品と国内でバイオ医薬品研究開発についてはメジャーな 3 社の成功事例を分析する。

第 11 章では、結論と今後の研究課題で、リサーチクエスチョンに対するまとめと考察、及び本研究の目的に対するまとめと考察を行い、さらに本研究の成果、本研究の可能性、そして今後の研究課題について論じる。最後に第 12 章では、総括で本研究全体をまとめ、本論文を終える。

以下図 3 に、全 12 章からなる本論文の構成を図示した。また図 4 に本論文のフローチャートを示した。



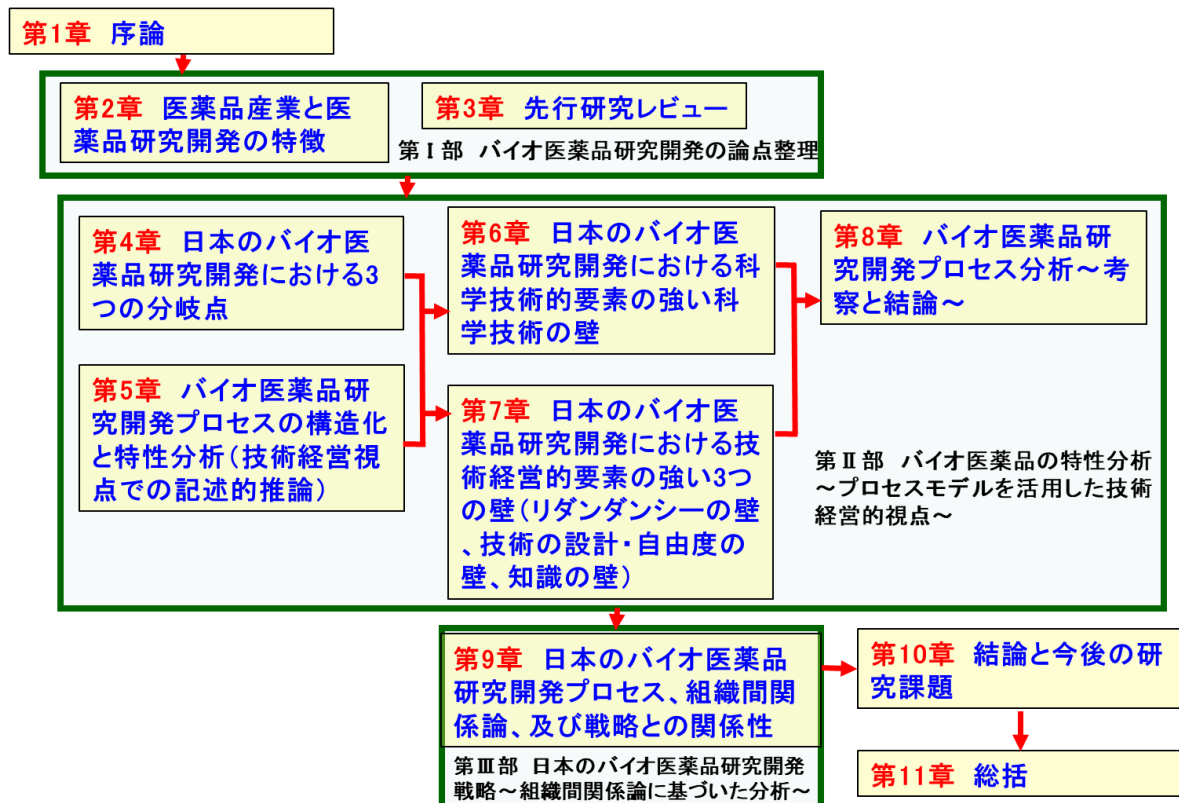


図 3. 本論文の構成

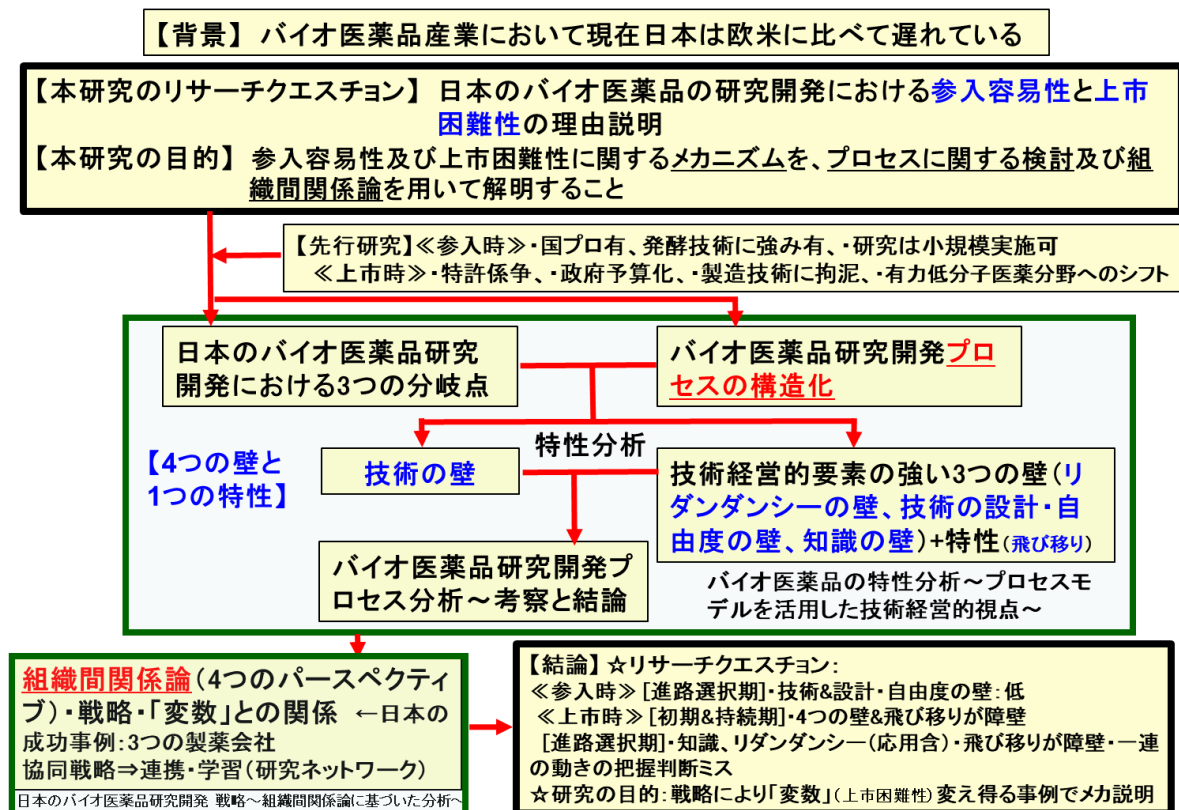


図 4. 本論文のフローチャート



## 第1部 バイオ医薬品研究開発の論点整理

### 第2章 医薬品産業と医薬品研究開発

#### 2.1 世界の医薬品産業と医薬品の研究開発

紀元前 1550 年頃に記されたとされる医学全書であるパピルス・エーベリスには、現在の肺疾患、咽頭粘膜疾患、眼病、皮膚病、創傷、婦人病の広範囲に及び治療剤約 700 種が記載されている [辰野高司, 1983]。その後、紀元前 5 世紀から紀元前 3 世紀にかけてのギリシャの時代にヒポクラテスが活躍し、ギリシャ医学として疾病を生物学的な過程と理解し、自然の力で疾病を治癒すると言う自然治癒力を助けることを考えた [辰野高司, 1983]。一方、この約 500 年後に生まれたローマ医学では、ガレノスにより積極的に薬剤を使用しようとした。人体を支配する原理を明らかにし、そこから様々な治療法を演繹的に導き出す姿勢であった [辰野高司, 1983]。その後、アラビアに医薬が伝わり、ヨーロッパではむしろ医薬に対する探求が停滞する中、発展し、中世、ルネッサンスを経て、近代に至った。

19 世紀に入ると、医薬は欧州ではドイツを中心に発展した。新薬の発明としては、ドイツの Serturmer による 1805 年のモルヒネの単離、1820 年のキニーネの単離、1830 年サントニンの単離がなされた [吉田甚吉, 1975]。モルヒネの単離は生薬からの天然有機化合物の初めての有効成分単離であった。1883 年には、ドイツの化学者 Knorr が解熱薬であるアンチピリンを開発、その後、1887 年にはフェナセチン、1899 年にはアスピリン、1910 年にはサルバルサン、1907 年にはプロバリン、1910 年にはアダリンと医薬に関する発明が続いた [吉田甚吉, 1975]。

一方、製薬会社もこの流れと併せて設立が進み、1854 年 Merck 社、1857 年 Schering 社、1863 年には Bayer 社と Hoechst 社、1864 年 Ciba 社、1896 年 F. Hoffmann-La Roche 社 (以下、Roche 社)、1849 年 Pfizer 社、1866 年 Park Davis 社、1876 年 Lilly 社、1906 年 Lederle 社が設立された。

これ以降、ドイツ、米国、英国、フランス及びスイスの医薬品産業について各国別に概観する [吉森賢, 2007]。まずは第 1 次世界大戦以前には、世界の薬局と言われた、医薬品及び医学において世界で主導的な立場であったドイツについて概観する [吉森賢, 2007]。先述のアスピリンはドイツの Bayer 社が開発したが、解熱鎮痛剤として今日でも使われている薬剤である。19 世紀後半にはドイツの医薬技術は英国を凌ぎ世界一になっていった。ドイツは英国のコールタールを輸入し、染料及びタールの派生品で世界的な地位を占めていった。しかしドイツの第 1 次世界大戦での敗戦により、こうした優位性は失われてしまった。しかし、ドイツには相変わらず、買収以前の Aventis Pharma 社、Bayer 社、Schering 社、Merck 社そして Boehringer Ingelheim 社と言う世界的な製薬企業が存在していた。現在では、製薬企業同士の M&A が盛んになり、ドイツ企業としては、Bayer 社、Boehringer Ingelheim 社、Merck KGaA 社が世界上位に挙げられる企業となっている。

次は米国の医薬品産業について概説する [吉森賢, 2007]。米国は現在世界最大の医薬品市場となっている。米国にある世界上位の製薬企業としては、現在 Pfizer 社、Merck 社、Johnson & Johnson 社、Gilead Sciences 社、AbbVie 社、Amgen 社、BMS

社、Eli Lilly 社、Biogen 社、Celgene 社が挙げられる。また、米国の医薬品産業で重要な役割を果たしている公の機関としては、食品医薬品局（FDA: Food and Drug Administration）が挙げられる。FDA の歴史は 1862 年に遡ることができるが、連邦保健福祉省の一部局であり、有効かつ安全な医薬品が適時に市場に供給されることを可能とし、市販後もその安全性を監視することをその基本目的としている。このような背景から、FDA はすべての新薬及び生物製剤の承認申請を審査し、承認または不承認の決定を行う [吉森賢, 2007]。FDA は、食品の栄養及び安全性、動物用医薬品を扱う食品部や医療品やタバコ品を扱う医療品・タバコ品部等の組織から成っている。医療品・タバコ品部は、5 つの組織から成っている。それらは生物製品評価研究センター（CBER: Center for Biologics Evaluation and Research）、医薬品評価研究センター（CDER: Center for Drug Evaluation and Research）、医療機器・放射線保健センター（CDRH）、タバコセンター、特別医療プログラム部である。FDA を中心とする規制機関と、国立衛生研究所（NIH: National Institute of Health）は米国だけではなく、世界の医薬品産業に影響を及ぼしている。NIH は連邦保健福祉省公衆衛生局傘下の 1887 年設立の機関で、多くの疾患に関する研究を行う 27 の研究所・センターから成っている。

次は英国の医薬品産業について概説する [吉森賢, 2007]。現在英国にある世界上位の製薬企業としては、GlaxoSmithKline 社及び AstraZeneca 社の 2 社が挙げられる。しかし 19 世紀末にドイツに大きく水をあけられた医薬品の技術開発力は、第 2 次世界大戦前にも未完成な状態にとどまり、1930 年代中期で製薬企業数は 200 社となる一方、500 名以上の企業は 13 社のみであった。1950 年代以降、英国内の製薬企業は米国やスイス等外国資本を多く受け入れ、急成長を遂げた。

フランスの医薬品産業について概説する [吉森賢, 2007]。現在フランスにある世界上位の製薬企業としては、Sanofi 社が挙げられる。これは Sanofi 社と Aventis 社が 2004 年に合併し、その後 2011 年に Sanofi 社となったものである。フランスにおける医薬品産業の起源としては、他の欧州の諸国とは異なり、化学工業を基盤とはせず、薬局基盤と言う点で異なっている。しかしフランスは近年医薬品の生産能力を増しており、欧州でもトップクラスとなっている。

最後にスイスの医薬品産業について概説する [吉森賢, 2007]。現在スイスにある世界上位の製薬企業としては、Novartis 社及び Roche 社が挙げられる。スイスでは伝統的に化学工業に代表される医薬品産業が盛んであった。そしてスイスの医薬品産業はその立地もあり国際化志向が強いことが挙げられる。1896 年に設立された Roche 社の社名の由来の F. Hoffmann-La Roche による創設である [高橋誠, 2011]。Roche 社は日本進出も早く、1924 年にエヌ・エス・ワイ合名会社（後の日本ロシュ株式会社）を設立し、国内初の外資系製薬企業による製造許可の取得に成功している。

## 2.2 日本における医薬品産業

日本の医薬品産業の歴史について、明治時代以前、そして明治時代から第 1 次世界大戦まで、第 1 次世界大戦から第 2 次世界大戦まで、第 2 次世界大戦から 1960 年まで、そして 1960 年以降、さらに 1990 年以降と大括りに分けて振り返ることとする [吉森賢, 2007] [姉川知史, 2002] [後藤晃 & 小田切宏之, 2003]。中国やインドで開発された生薬が 16 世紀末以降、長崎を通じて輸入された [後藤晃 & 小田切宏之, 2003]。一方、日本では和漢薬が古くから存在した。和漢薬は日本で開発された生薬と中国で開発された生薬から成ると考えられるが、和漢薬の流通者として富山の薬売りもあり全国への普及に貢献した [吉森賢, 2007]。大阪の道修町には 124 の業者が集合し、株仲間が結成され、医薬品の流通上重要な役割を果たした [後藤晃 & 小田切宏之, 2003]。この当時の薬種問屋を起源とする現在の大手製薬企業としては、1678 年に始めた仲買業が起源の最古の歴史を誇るとされる田辺製薬がある。また武田薬品も 1781 年に仲買から独立設立された。小野薬品も 1717 年に仲買から独立して設立された [後藤晃 & 小田切宏之, 2003]。

しかし明治になり、明治新政府の近代化政策の影響もあり、当時既に出現していた化学による西洋の薬である洋薬が日本に入ってきた [吉森賢, 2007] [後藤晃 & 小田切宏之, 2003]。その後も主としてドイツの化学工業の成果により、日本にもモルヒネ、サントニン、ジギタリス、ストリキーネ、アトロピン等の洋薬が輸入されていった [吉森賢, 2007]。近代的な薬事制度も始まり、1886 年に医薬品の規格、品質、処方等を定めた日本薬局方が公布された [吉森賢, 2007]。この時代に出現した医薬品の会社としては、薬種問屋が起源の塩野義製薬、藤沢薬品工業 [後藤晃 & 小田切宏之, 2003]。それに対して日本薬局方をもとにした新薬製造企業として、大日本製薬、丸石製薬がある。また、当初から新薬を製造する目的で作られた企業としては、日本新薬、三共が挙げられる [吉森賢, 2007]。

明治以降について以下説明する [吉森賢, 2007]。第 1 次世界大戦の影響を大きく受け、ドイツからの輸入が止まる中、日本での医薬品生産が本格的に開始された。第 1 次世界大戦以前は輸入新薬が大半であったが、1931 年には国産新薬が半数となった。1920 年代から 1930 年代にかけて、新薬として肝油、ヘモグロビン製剤、ビタミン B1 製剤、酵母剤、ホルモン剤、強心剤、ジギタリス剤等が開発された。第 1 次世界大戦から第 2 次世界大戦にかけて設立された会社としては、第一製薬、萬有製薬、山之内製薬、エーザイ等当初から新薬開発を目的として設立された [後藤晃 & 小田切宏之, 2003]。洋薬の輸入商から新薬製造企業となった企業としては、鳥居薬品、中外製薬が挙げられる [後藤晃 & 小田切宏之, 2003]。

第 2 次世界大戦で日本は敗戦し、戦争により医薬品製造施設も壊滅的な被害を受けた。1945 年から 1959 年を一括りにして以下説明する [姉川知史, 2002]。敗戦で医薬品の生産は戦前に比べて大きく下回った。敗戦による伝染病の蔓延、栄養状態の低下等を背景として、医薬品に対するニーズが高まり、医薬品の供給量も増加していった。そうした中、ペニシリンをはじめとする抗生物質が第 1 に注目された [武田二百年史編纂委員会, 1983]。抗生物質製造については、発酵工業のケミカルエンジニアリ

ングが必要とされ、既存の製薬企業にはそういった技術が乏しかったことから、該技術を保有する、食品、ビール、酒造、味噌・醤油、乳業、化学等の新規異業種企業が多く、日本ペニシリン協会の会員企業数は、1947 年に 72 社となった [吉森賢, 2007] [姉川知史, 2002] [後藤晃 & 小田切宏之, 2003]。ペニシリンに続いて、ストレプトマイシンについても異業種企業の参入が見られ、続いてクロラムフェニコール、テトラサイクリン系と、抗生物質の製造は増加していった。第 2 の注目医薬品は、時代背景をもとにした DDT 等の殺虫剤、寄生虫の駆除剤であった。第 3 の注目医薬品は、総合ビタミン剤系であり、戦後の食糧難を背景にしたものであった。こうした流れは、1950 年代にも引き継がれた [武田二百年史編纂委員会, 1983]。抗生物質や総合ビタミン剤は欧米での新薬開発とその生産は戦後ますます増加し、一からスタートした日本との格差は大きくなっていった。医療制度としては 1950 年に診療報酬制度に薬価基準制度が設けられた [姉川知史, 2002]。そうした中、日本は欧米から製造技術を導入する流れが生じていた。

このような技術のキャッチアップの時代が続き、一方、国の医療制度としては、1961 年に国民健康保険制度が制定され医薬品支出額が増加し、1975 年に資本・技術の完全自由化がなされた。これにより外国企業が自由に投資することが可能となり、欧米の医薬品企業が日本市場に参入可能となった [姉川知史, 2002]。さらに 1976 年に特許制度が改正され、物質特許制度及び用途特許制度が制定され、特許権の保護がなされた [後藤晃 & 小田切宏之, 2003] [姉川知史, 2002]。この制度で重要なことは、当時の日本の特許制度のスタンスであった。この時代上記の背景もあり、日本の特許庁は物質特許、用途特許を認めておらず、製法特許の考え方しか存在していなかった。加えて、日本の医薬品市場への外国企業の参入には制限がかかっていた。そのため外国企業は、製法特許技術を日本企業にライセンス供与することで利益を獲得していた。そうした中の特許制度の改正であった。また、1975 年には製造方法のガイドラインである GMP (Good Manufacturing Practice)、そして 1981 年には研究に関するガイドラインである GLP (Good Laboratory Practice) が厚生省 (当時) により通達された [姉川知史, 2002]。また、1977 年には医薬品ブランドごとに薬価基準を設定する銘柄別薬価基準制度が設定され、これが大きなインセンティブとなり、1970 年代には、国内製薬企業は独自の研究開発に取り組むに至った [後藤晃 & 小田切宏之, 2003] [武田二百年史編纂委員会, 1983]。しかしこの時期での日本での新薬開発は既存の医薬品に類似したものの研究開発品が多かったが、創薬技術の学習と言う点では意味があったと考えることもできる。また薬価差益の問題も出てきており、製薬企業は高い薬価が付く医薬品を開発しようとした。医療費に占める医薬品の支出が 1970 年代末には 4 割に達していたこともあり、日本政府は薬価を定期的に低減する薬価低下政策を取った。

1990 年以降について説明する [姉川知史, 2002]。この薬価低下政策は継続し、1992 年の薬価基準制度の改正により、納入価格の決定権は医薬品企業から卸企業に移行し、薬価差は 1990 年代末までに薬価の数%以内にまで縮小された [姉川知史, 2002]。また医療費に占める医薬品の支出比率が 2 割まで低下した。この時期重要な

点は、規制に関する国際的な調和である ICH (International Conference on Harmonization) が数次に渡り開催され、臨床試験に関する国際的なガイドラインが整備されていったことである。この時期に日本では巨額の研究開発費を工面するために、企業同士の M&A が行われはじめた [吉森賢, 2007]。この流れ自体は欧米の製薬企業の M&A の流れに 10 年遅れていた。2001 年のウェルファイドと三菱東京製薬が合併して、三菱ウェルファーマが誕生した。2002 年には Roche 社が中外製薬を買収して子会社化した。2005 年 4 月には山之内製薬と藤沢薬品工業が合併してアステラス製薬が設立された。2005 年 9 月には三共株式会社と第一製薬株式会社との共同持株会社として、第一三共株式会社を設立した。2005 年 10 月には大日本製薬と住友製薬が合併して大日本住友製薬が誕生した。また、2005 年には帝国臓器製薬とグレラン製薬が合併してあすか製薬が誕生した。また三菱ウェルファーマと三菱化学が合併し、三菱ケミカル・ホールディングズを設立、2007 年 10 月には田辺製薬と合併し、田辺三菱製薬が誕生した。2008 年には株式交換によりキリンファーマを完全子会社化、そしてキリンファーマと協和発酵工業が合併し、協和発酵キリンが誕生した。

一方、2002 年には厚生労働省が「医薬品産業ビジョン」を策定、医薬品産業は日本の今後を担うリーディング産業とされた。2003 年に国家プロジェクトとして、医薬基盤研究所及び国立循環器病センター等公的機関に民間企業 21 社を加えて、ナショナルセンターが設立された。2005 年には独立行政法人医薬基盤研究所が設立され、創薬の基礎研究が行われるようになった。新薬審査に関しては、製薬企業、医療機関の強い要望もあり、2009 年の独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の第 2 期計画の中で、新薬審査において大幅な専門家の段階的な増員 (35 名から 104 名へ) がなされ、これにより新薬審査の大幅なスピードアップが実現した [日本医薬品産業現代史編纂委員会, 2014]。

日本の製薬企業は 1960 年代から 1980 年代にかけてのグローバル化する以前では新薬の主流は模倣的な新薬 (ゾロ新) であったこと、ところが 1990 年代には、厚生省 (当時) がゾロ新を抑制、画期的新薬開発を促す施策を取ったことから、2000 年以降、日本国内での製薬企業の合併が生じたと、原は分析している [原拓志, 2007]。

### 2.3 日本における医薬品の研究開発

日本における医薬品としては、大きく分類すると、医療用医薬品と一般用医薬品に分類できる [小田切宏之, 2006]。医療用医薬品は医師や歯科医師に直接使用される場合や、その処方箋で患者が薬局で購入し使用する医薬品である。一方、一般用医薬品は OTC 医薬品あるいは大衆薬と呼ばれ、処方箋なしに購入可能な医薬品である。日本においては前者の市場が後者よりも圧倒的に大きい。

現在、日本における医薬品の研究開発のプロセスは、探索研究、前臨床試験、臨床試験を経て新薬の承認申請へと進むことになっている。低分子医薬品の新薬での研究開発プロセスは、おおよそ以下の通りである [富田健司, 2015]。探索研究 (基礎研究) には、2-4 年を要し、新しい化合物の作製、あるいは天然物からの抽出作製、そ

して候補化合物(リード化合物)の発見、さらにはスクリーニングから成っている。次は、前臨床試験で、3-5 年を要する。この段階では、薬効薬理試験、薬物動態試験、安全性薬理試験、一般毒性試験、特殊毒性試験、生化学的研究、剤形の研究、治験届が挙げられる。この後は、臨床試験で、3-7 年を要する。第 I 相試験(Phase I)では、少数の健常人を用いた試験で、第 II 相試験(Phase II)では、少数の患者を使った試験、第 III 相試験(Phase III)では多くの患者での試験となり、その後試験結果が好ましい場合は、承認申請へと進むこととなる。次の段階は、承認申請・審査であり、1-2 年を要する。この段階では、中央薬事審議会(調査会、特別部会、常任部会)を経て、承認・認可を獲得し、薬価基準収載へと進む。最後は、追跡調査段階(Phase IV)で、4-6 年となっている。これは新薬の発売後も市販後調査を行うもので、その結果によっては、再審査となる場合もある。

以下、各プロセスをより詳細に紹介する[富田健司, 2015]。まず探索研究(基礎研究)であるが、本探索研究とは新薬の候補化合物を探索する研究であり、低分子医薬品の場合は、化合物の合成とスクリーニングである。本プロセスは、ターゲットタンパク質の選定、スクリーニング系の構築、シード化合物の発見、そしてそのシード化合物の合成の 4 ステップとなる。まず、ターゲットタンパク質の選定であるが、多くの医薬品は酵素や受容体(レセプター:receptor)等ターゲットとなるタンパク質に結合し、その機能を調整することで効果が期待できる。医薬のターゲット選定後は、スクリーニング系の構築で、例えば、in vitro 酵素アッセイの次に、in vitro 細胞アッセイ、次に選択性試験、CYP(チトクローム P450 という代謝関連酵素)阻害作用、体内動態試験と続き、候補物質が存在する場合は、in vivo 動物試験で症状の緩和度合いを見、マウス、イヌ、サルでの毒性試験で投与量と安全性を確認する試験へと進む。このようなスクリーニング系で、目的の化合物探索を行うこととなる。こうして得られた医薬候補をシード化合物と言う。水溶性、安定性等の物性、有機合成が安価で実施しやすい等基準を定めて、最適なシード化合物を選定する。このシード化合物をもとに、合成化学の研究グループではシード化合物に種々の化学的な修飾を行い、改良を行う。その結果の化合物を使って、生物系の薬理研究グループでは目的の阻害活性の測定を行い、その結果を合成化学のグループに伝える。合成化学グループではその結果をもとにまた新たなデザインを行う。後はこの繰り返しとなり、最終的に数年を経て得られる最適解ともいえる化合物をリード化合物と言う。

次に前臨床試験であるが、先に得られたリード化合物を用いて、種々の培養細胞や実験動物を用いて必要な実験データを取得していく。有効性と安全性のデータ取得が中心であり、物質の体内動態(吸収、分布、代謝、排泄の状態)確認や、リード化合物の品質安定性評価となる。こうした目的のデータが得られたら、医薬品医療機器法に基づき、医薬品許認可審査機関である、厚生労働省所管の独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)に臨床試験の開始の申請(治験届)を行い、その承認を得た後に臨床試験へと進むこととなる。

臨床試験では、第 I 相試験(Phase I)では、10-20 人程度の健常人を対象に、最初は極めて低用量を投与することから始め、段階的に徐々に投与量を増やして行き、そ

れによって毒性面での安全性や体内動態についての知見を蓄積して行く。次の第Ⅱ相試験(Phase Ⅱ)では、50 人程度の比較的軽度の患者を対象に、最適用量を決めるための試験を実施する。一般に、第Ⅱ相試験(Phase Ⅱ)は前期(Ⅱa)と後期(Ⅱb)に分かれ、Ⅱa では有効性、安全性、薬物動態等の基本的な事項をおさえ、次のⅡb では対象患者数を増やし、薬効、適応症検討、投与量、投与間隔、投与期間等重要な設定を実施する。最後に第Ⅲ相試験(Phase Ⅲ)では、第Ⅱ相試験後期(Phase Ⅱb)の検証的な位置付けで、対象患者数をさらに増やし、100-5,000 人を対象に、有効性と安全性の評価を大規模かつ緻密に実施する。この際には、偽薬(プラセボ)を用い、投与者側も患者側も試験薬か偽薬かわからない二重盲検試験と言う形で実施する。この理由は本来効果が認められないはずの偽薬が効果を持つと言うプラセボ効果を抑制し、バイアスをかけないためである。この形で試験を実施し、既存薬(対照薬)よりも優れていることを証明すること、予期せぬ副作用がないことを示す必要があるため、データは膨大となる一方、製薬企業から見ると大規模な第Ⅲ相試験(Phase Ⅲ)は膨大な費用と時間を要する試験となる。

承認申請・審査の段階では、上記臨床試験等で取得したデータをもとに、有効性、安全性、品質が証明され、厚生労働省に承認してもらう段階となる。この段階で承認取得に成功すると医薬品を上市することが可能となる。

言葉の定義として、医薬品の探索研究(基礎研究)から前臨床研究までを研究(Research)段階、臨床試験段階を開発(Development)段階とすることが多く[富田健司, 2015]、本研究でも同様に定義する。また、探索研究段階から臨床試験の第Ⅱ相試験前期(Phase Ⅱa)までを創薬と呼び、探索研究段階から最後の市販後追跡調査の段階までを製薬とすることが多いことから[富田健司, 2015]、本研究でも同様の考え方とする。

日本国内の医薬品産業に限定された話ではないが、小田切も指摘しているように、「医薬品産業は特許による専有性の確保が最も有効な分野である」とされている。また、これも小田切の指摘で、「医薬品の研究開発での特徴に、基礎研究と応用研究の距離の近さ」が挙げられている[小田切宏之, 2006]。

## 2.4 バイオ医薬品について(技術の概要)

### 2.4.1 遺伝子・タンパク質関連の基本用語

バイオ医薬品が関わる基本的な技術用語では、核酸とタンパク質や遺伝学に関する用語が重要である。核酸には DNA(デオキシリボ核酸)と RNA(リボ核酸)があり、両者は 4 種類のヌクレオチドが鎖状に結合している。ヌクレオチドは、糖にリン酸塩が結合しており、また塩基も結合している。DNA の場合は、ヌクレオチドを構成する塩基はアデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、チミン(T)である。RNA ではチミンではなくウラシル(U)が使われている。ヌクレオチドの配列は塩基配列と見ることができる。DNA は 1953 年に Watson と Crick が発見した 2 重らせん構造をとっている[WATSON & CRICK, FH, 1953]。また DNA の特定の 3-8 個の塩基配列を認識して切断する酵素を

制限酵素と呼ぶ。発現ベクターは、発現させようとする目的のタンパク質の塩基配列のほか、転写の開始を指令する塩基配列、そして転写の終了を指令する塩基配列、発現の強度を調整するプロモーターの塩基配列等の遺伝情報を含んでいる。ここで転写とは、DNAの塩基配列を鋳型にしてRNAが合成されることを言う。RNAからタンパク質が合成される。なお発現とは、ある目的の遺伝子の性質が現れることである。

#### 2.4.2 遺伝子組換え技術とは

遺伝子組換え自体は自然界でも有性生殖で見られるように起こっているが、ここで言う遺伝子組換え技術は生物から抽出したDNAを試験管内で人為的に組換え、再度細胞にそのDNAを移入し増殖させる技術を言う。遺伝子操作もしくは遺伝子工学とも呼ぶ。基本的には以下のステップから成る。

①細胞から目的遺伝子が含まれる染色体を抽出、②制限酵素で切断し目的の遺伝子を得る、③発現ベクター(遺伝子組換えDNAベクター)を作製、④宿主細胞(大腸菌、酵母、動物細胞等)に発現ベクターを導入、⑤宿主細胞を増殖させて目的の遺伝子産物(タンパク質)を発現、⑥目的のタンパク質を精製、取得

#### 2.4.3 遺伝子組換えタンパク質の生産

遺伝子組換えタンパク質のタンパク質としての構造は、目的タンパク質を生産する宿主細胞(大腸菌、酵母、動物細胞等)によって異なってくる。このため目的とするタンパク質を医薬品としてどのような効果効能を目指すのかによって、宿主細胞を選択する必要がある。歴史的には、バイオ医薬品の研究開発の勃興期の1980年代にはまだこの点は完全に明確ではなく、宿主細胞で産生されるタンパク質の研究とコンカレントに研究が進行していたと言える。宿主細胞が大腸菌のような原核生物である細菌(バクテリア)の場合は、タンパク質の合成も比較的未熟で、タンパク質の立体構造の構築も動物細胞のように行かないと言われている。またタンパク質に糖鎖は基本ほとんど結合していないとされている。したがって単純タンパク質を生産しており、糖タンパク質ではない。一方、真核生物である酵母の場合は、タンパク質の立体構造の構築も細菌の場合よりも厳格であるとされており、タンパク質に糖鎖が結合している。酵母の場合、ヒトに抗原性(アレルギー反応等)が出現する可能性がある構造の糖鎖が酵母産生のタンパク質に結合している。最後に哺乳類の動物細胞の場合は、最も厳密な立体構造を構成することができ、タンパク質に結合する糖鎖も、ハムスターやマウスの細胞の場合は、比較的ヒトの糖鎖構造に似ており、抗原性も低く、医薬品としてそれらの糖タンパク質を注射薬として用いる場合には副作用の問題は少ないとされている。これら3種類の宿主は、大腸菌に代表される細菌、パン酵母に代表される酵母、ハムスターやマウスの細胞を用いた動物細胞の順に、過去研究開発が進められてきており、医薬品として目的のタンパク質を生産する場合には、動物細胞、酵母、細菌の順に難易度が高いとされている。その理由としては、細胞の増殖速度は細菌が最も早く培養



しやすく、次に酵母、そして増殖速度が最も遅いのが動物細胞であるためである。また培養に用いる栄養成分も動物細胞はリッチなものを要求しており、そのため製造するための製造コストも、動物細胞、酵母、細菌の順に高い。

## 2.4.4 遺伝子組換え抗体の生産

### 2.4.4.1 抗体の構造

バイオ医薬品で言う抗体医薬品は基本、遺伝子組換え技術を活用して生産する。バイオ医薬品の研究開発の初期には、1975年に報告された Köhler,G.と Milstein,C.による細胞融合技術を用いたモノクローナル抗体作製技術(1984年ノーベル医学生理学賞受賞)を使ったモノクローナル抗体の作製とその応用が試みられたが [Köhler & Milstein, C, 1975]、医薬品に適したモノクローナル抗体を大量に製造するには、細胞融合法を用いた細胞培養法では生産性の観点から難しいとされているためである。したがってモノクローナル抗体の生産も遺伝子組換えタンパク質の生産と基本的に同様の方法で行っている。モノクローナル抗体とは、単一の抗体産生細胞に起因するクローン由来の抗体分子で、均一な構造である。一方、複数の抗体産生細胞に起因するクローン由来の抗体分子をポリクローナル抗体と言う。ほとんどの抗体医薬品はモノクローナル抗体であるが、近年ポリクローナル抗体を抗体医薬品として活用する動きもごく一部で出てきている。

図5にヒト抗体の模式図を示した。H鎖とL鎖が共有結合でつながった分子が2個、共有結合で2量体化した構造となっている。分子量も図5の抗体のタイプでは15万程度と、遺伝子組換え技術で作製するタンパク質としては大きな分子となっている。

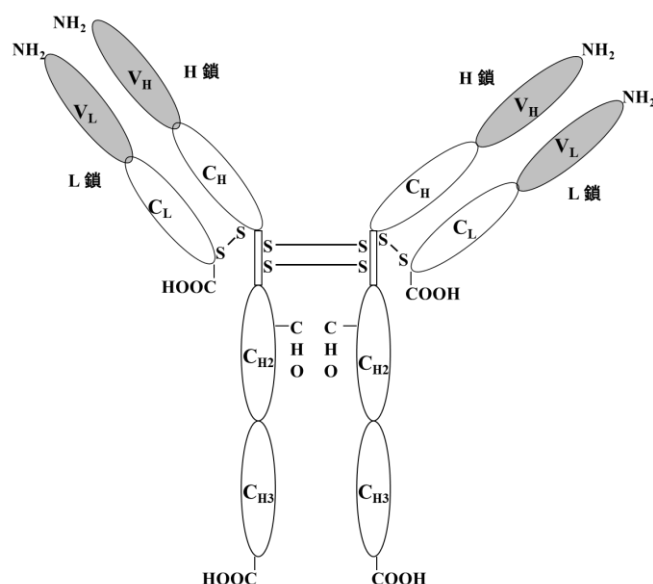


図 5. ヒト抗体の模式図

#### 2.4.4.2 ヒト化抗体作製技術

抗体は、当初細胞融合法を用いてマウス型の抗体が作製された。このマウス型の抗体を用いて、動物試験を実施した結果、副作用（免疫原性）が見出された。実際、Muromomab-CD3 という抗体医薬品が製品化されて、臓器移植後の急性免疫拒絶反応に対する適用医薬として、1986 年に米国（日本では 1991 年）に製品化されているが、これについても副作用が出ていた。そこで抗原性を減らすための技術的な工夫がなされていった。図 6 には様々な抗体の構造と免疫原性を示した。マウス型抗体以外に、キメラ型、ヒト化、完全ヒトの抗体を模式的に示している。アミノ酸配列として 100%ヒトの配列を持った抗体分子を（完全）ヒト抗体と呼び、副作用は最も少ない。図の通り、ヒト化、キメラ型、マウス型の順で免疫原性（副作用）が低いという状況となっている。歴史的には、マウス型からキメラ型、そしてヒト化、最後に完全ヒト抗体へと研究開発が進んでいった [関根進, 2009]。

ヒト（化）抗体作製方法には、大きく 2 種類あり、ファージディスプレイ法とヒト抗体を産生する遺伝子改変（トランスジェニック）マウス法が挙げられる。ファージディスプレイ法は、ファージにヒト抗体由来断片を発現させ、目的の抗原と特異的に結合するものを選別する方法である。一方、ヒト抗体を産生する遺伝子改変マウス法は、ヒト抗体遺伝子を導入したマウスと、マウス抗体遺伝子をノックダウンしたマウスを交配させ、ここから常法通りの方法（細胞融合法）で抗体を作製する方法である [関根進, 2009]

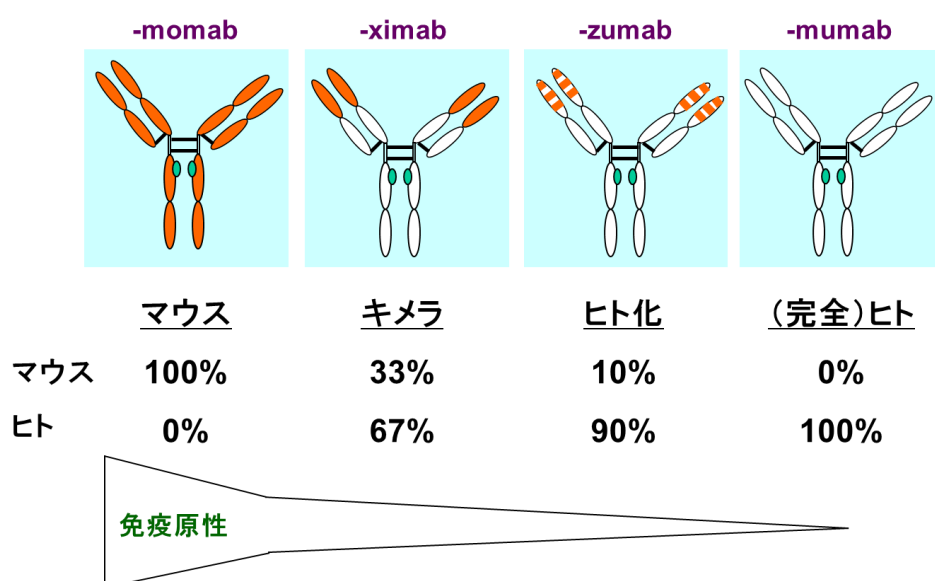


図 6. 様々な抗体の構造と免疫原性

#### 2.4.5 遺伝子組換えタンパク質及び遺伝子組換えモノクローナル抗体の精製

一般にタンパク質の精製方法としては、いくつかのクロマトグラフィーを組み合わせる方法が知られている。遺伝子組換えタンパク質の場合も用いる宿主細胞にもよるが、天然物由来のタンパク質と基本的にほぼ同一の構造であるため、いくつかの

クロマトグラフィーを組み合わせる精製方法が適用可能である。クロマトグラフィーとはタンパク質等の物質を分離・精製する方法で、タンパク質に適用する場合は、タンパク質の大きさ、電荷、疎水/親水性、何らかの吸着力等の差異を活用し、タンパク質を分離・精製する。具体的には、タンパク質の大きさ、電荷、疎水/親水性、何らかの吸着力それぞれに対して、ゲル濾過、イオン交換、疎水、アフィニティークロマトグラフィーがあり、バイオ医薬品の場合は、実用レベルではゲル濾過以外の方法が主に用いられている。ゲル濾過は実験室レベルでは有効であるが、製造レベルではカラムの大きさと効率の観点からほとんど使われない。タンパク質の純度の向上の観点からはクロマトグラフィーが有効であるが、バイオ医薬品の精製と言う点では、ウイルスの分離除去、熱によるウイルスの失活、タンパク質の濃縮やバッファー交換に膜(フィルター)が用いられる。遺伝子組換えタンパク質の精製の場合はクロマトグラフィーと膜を用いた精製方法を組み合わせて、最適な精製方法が試行錯誤的に検討される。一方、遺伝子組換えモノクローナル抗体の精製においてはアフィニティークロマトグラフィーの一種として、抗体の COOH 末端側の Fc 領域と呼ばれる部位に特異的に結合するプロテイン A というタンパク質を用いたプロテイン A アフィニティークロマトグラフィーが知られており、この 1 ステップで抗体の純度をかなり上げることが可能となっており、抗体医薬品の精製においてはほとんど必須の精製方法となっている。

#### 2.4.6 タンパク医薬品及び抗体医薬品の品質管理・安全性・有効性

タンパク医薬品及び抗体医薬品等医薬品の規制については、現在 ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: 医薬品規制調和国際会議) のガイドライン(科学的・倫理的に適切と考えられる指針)を参考にすることが必要がある。ICH は主に日米欧の医薬品の開発に資するために 1990 年に創設され、今日まで新しいガイドラインを加えつつ、発展してきている。ICH では、医薬品の品質・安全性・有効性・複合領域の各分野のトピックごとに、各メンバーを代表する専門家が専門家作業部会で協議し、ガイドラインの作成等を行っている。タンパク医薬品及び抗体医薬品の品質管理については、ICH のいくつかの項目が該当している。品質に関するガイドラインでは、ICH-Q1 安定性、ICH-Q2 分析バリデーション、ICH-Q3 不純物、ICH-Q4 薬局方、ICH-Q5 生物医薬品の品質、ICH-Q6 規格および試験方法、ICH-Q7 GMP(医薬品の製造管理および品質管理に関する基準)、ICH-Q8 製剤開発、ICH-Q9 品質リスクマネジメント、ICH-Q10 品質システム、ICH-Q11 原薬の開発と製造、及び ICH-Q12 ライフサイクル管理と合計 12 のガイドラインが挙げられている。独立行政法人医薬品医療機器総合機構のウェブサイトで見ることができる。安全性については非臨床試験に関するガイドラインと言うことで、ICH-S1 から ICH-S11 まで 11 のガイドラインが挙げられている。有効性については臨床に関するガイドラインとして、ICH-E1 から ICH-E18 まで 18 のガイドラインが挙げられている。最後に複合領域については、ICH-M1 から ICH-M8 まで 8 のガイドラインが挙げられている。

ところで、生物薬品の品質については ICH-Q5 が該当している。現時点では、ICH-Q5 については、Q5A から Q5E まで 5 つのガイドラインが定められている。Q5A では、「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」、Q5B では、「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析」、Q5C では、「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験」、Q5D では、「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析」、Q5E では、「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にとまなう同等性／同質性評価」が定められている。

## 2.5 世界のバイオ医薬品産業とその研究開発・概観

### 2.5.1 はじめに

バイオ医薬品の産業化の流れについてはその概観を第 1 章 1.2 本研究の背景において説明した。ここではバイオ医薬品に関して、技術的な説明を含めて世界のバイオ医薬品の歴史をより詳細に説明したい。世界で最初にバイオ医薬品の研究開発のターゲットに選定されたのはインスリンである〔西島正弘 & 川崎ナナ, 2013〕。1921 年にカナダの医師 Banting らが動物の膵臓からインスリンの抽出・単離に成功し、翌年には実際に糖尿病患者に投与され、血糖値の劇的な改善も認められた。1923 年には早くもノーベル賞を受賞した。この時のインスリンはウシやブタからの抽出品であったため、ヒトへの注射により赤く腫れ、抗体が産生する等副作用が見られた。これはウシやブタのインスリンのアミノ酸配列がヒトインスリンとは一部異なっているためであった。このインスリンを北米で生産したのは Eli Lilly 社であった。なおこの当時、ヒト成長ホルモンについては、ヒトの下垂体から抽出したヒト成長ホルモンを医薬品として利用していた。

1973 年に Cohen, S.H. と Boyer, H.W. により遺伝子組換え技術が確立され〔Cohen, et al., 1973〕、この技術を核に 1970 年代に所謂ニューバイオテクノロジーが米国で勃興し、欧州及び日本他に拡散していった。1980 年代にまずは米国、そして欧州、そして日本、その他の国でもバイオ医薬品を研究開発する企業が相次いだ。当初の研究開発ターゲットのバイオ医薬品として最初にインスリンが選ばれた。先述の通り、ブタ等の動物から抽出・精製したインスリンが存在していたが、ヒトのインスリンと同じ構造のインスリンが医薬品化されていなかったことから、ヒトと動物間での構造の違いに起因する副作用（抗原性）が問題となっていた。そのため抗原性の問題が少ないことが予想できたヒトのアミノ酸配列を有するヒトインスリンを遺伝子組換え技術で作製するという検討がなされ、その医薬化に成功した。次の遺伝子組換え医薬品の研究開発ターゲットとしては、既に使われていたヒト成長ホルモンが選ばれ、これもまた医薬品化に成功した。この流れと並行して、1980 年代当時分子生物学の知見を活用して免疫学が盛んになりつつあった背景もあり、免疫関連物質、例えばインターフェロンやインターロイキン等が遺伝子組換え技術で生産するターゲットに選定され、実際に複数のインターフェロン

が製品化されるに至った。この 1980 年代には、その他に生体内での微量な生理活性物質で重要であるとされていた造血ホルモンの EPO、さらには血液成分の 1 つである好中球の増殖を刺激する G-CSF 等が研究開発のターゲットに選定され、製品化された。

1990 年代には、抗血液凝固因子や遺伝的に欠損している酵素が稀少遺伝子疾患のオーファンドラッグとして研究開発され、製品化された。またいくつかの抗体医薬品もこの当時から上市され始めた。しかし、現在ではトップ 20 に入る大手製薬企業となった世界的なバイオテック企業である Amgen 社ですら、この時期は EPO や G-CSF の上市成功の後、次に続くバイオ医薬品を製品化することができず低迷していた。

世界におけるバイオ医薬品は 2000 年以降、欧米企業中心に研究開発された抗体医薬品が次々と上市され、バイオ医薬品の中心に躍り出て、現在繁栄の時代を迎えている。これは欧米のバイオベンチャー企業が、日本企業がほとんど不可能としてあきらめかかっていた抗体の副作用を低減する、抗体のヒト化に成功したことが成功の 1 つの要因である [松崎淳一, 2013]。一方、当初製品化されたインスリンやヒト成長ホルモンをはじめとするいくつかのバイオ医薬品の特許が失効して行き、バイオシミラーと言われるバイオ医薬品のジェネリック医薬版が 2000 年代以降登場してきている。

## 2.6 日本のバイオ医薬品産業とその研究開発・概観

本項は第 1 章 1.2 本研究の背景に記載の部分と重なる部分もあることから、ここでは先に触れていない点で重要な事項を記載する。本章 2.2 や本章 2.3 でも説明したように、1980 年代当時の日本の製薬会社の資本力は強固ではなく、バイオテクノロジーを活用した医薬品の基礎研究を単独で実施するには困難な面が多く、米国のような国家的な観点からの対策が求められた。それ故まずは欧米からの先端技術の導入から開始され、日本政府を含む産官の専門的な取り組みが検討された。具体的には、厚生省(当時)が 1982 年に医薬品産業政策懇談会を立ち上げ、6 分科会のうち 1 つにバイオテクノロジー分科会が組み込まれた。続いて 1983 年には厚生省内にライフサイエンス室及び医薬品最先端技術振興室が設置された。1985 年には厚生科学研究における「わが国の医薬品産業におけるバイオテクノロジーのポテンシャルティー評価に関する実態調査結果」として、医薬品の研究開発におけるバイオテクノロジー活用の実態報告とその後の推進上の問題点が報告された。またこの頃にはバイオテクノロジー活用の医薬品の研究開発を目指す企業 120 社が集結し、医薬品先端技術振興協会が設立された。それは 1986 年には現在の名称である財団法人ヒューマンサイエンス振興財団へと発展した [日本医薬品産業現代史編纂委員会, 2014]。

その後、日本政府は 1999 年 12 月に、「ミレニアム・プロジェクト」を立ち上げた。医薬品業界もそれに参画し、ガン、糖尿病、高血圧等の主要疾患に対する画期的新薬の創製に着手した [日本医薬品産業現代史編纂委員会, 2014]。2000 年にヒト・ゲノムの大部分が解読され、このゲノム情報を基に生命現象の解析や遺伝子が絡む疾患の仕組みの解明により、新薬を開発するゲノム創薬がブームとなった [小田切宏之,

2006] [日本医薬品産業現代史編纂委員会, 2014]。日本政府は「ミレニアム・プロジェクト」の一環として、2001 年度からバイオインフォマティクスに力を入れた。製薬企業 22 社は、「タンパク質解析コンソーシアム」を設立、兵庫県の理化学研究所の大型放射光施設 SPRING-8 内に、タンパク質解析装置(創薬産業ビームライン)を設置し、創薬の標的タンパク質の構造解析、分子設計を開始した。また 2001 年 7 月に、日本としてのバイオテクノロジー戦略を明確にするために、「BT(バイオテクノロジー)戦略会議」が設置され、同年 12 月にはバイオテクノロジー戦略大綱が取りまとめられた。この大綱では大きな跳躍を目指した 3 つの戦略として、(戦略 1) 研究開発の圧倒的充実、(戦略 2) 産業化プロセスの抜本的強化、(戦略 3) 国民理解の徹底的浸透、を挙げている。そしてこのバイオテクノロジーにより実現されるものとして、『人間生活の基本である、よりよく「生きる」、よりよく「食べる」、よりよく「暮らす」を実現し、世界に貢献し、国際競争力の向上及び新産業創出を実現する』ものであった [木村廣道, 2008] [嶋野武志, 2007] [日本医薬品産業現代史編纂委員会, 2014]。こうした政府の動きとは別に、2000 年代に入り、世界的には抗体医薬品の製品化が進む中、日本でもようやく抗体医薬品の研究開発が盛んになってきたが、さらに再生医療についても検討を始めた企業が増加してきている [岡田潔, 2016]。こうした中、日本では、抗体医薬品のような新薬でファースト・イン・クラスを目指すのか、堅くバイオシミラーを目指すのか、あるいは両方目指すのか、といった進路選択が可能な段階に突入していった。この選択肢が複数存在するという状況はそれまでのバイオ医薬品の研究開発においては見られなかった現象であった。また個別の企業で見ると、日本のバイオ医薬品の研究開発は、中外製薬を筆頭に協和発酵キリン中心だったが、2000 年代半ば以降、ようやく武田薬品、第一三共、アステラス製薬等日本の大手製薬会社が本格的に取り組みを開始したという状況であった。

## 2.7 本章のまとめ

本章では、医薬品産業と医薬品研究開発について、世界の医薬品産業と医薬品の研究開発、日本における医薬品産業、日本における医薬品の研究開発の観点から概観した。さらに、バイオ医薬品についても技術の概要を説明した。本研究では、バイオ医薬品に関わる技術的な側面も加味して考察していることから、技術面の説明も行った。

次に、バイオ医薬品産業に関して、世界のバイオ医薬品産業とその研究開発の概観、及び日本のバイオ医薬品産業とその研究開発の概観について説明を行った。これにより、医薬品産業の全体構造の中で、バイオ医薬品産業が占める位置付け、特に日本のバイオ医薬品産業の特徴を示すことができた。トータル医薬品産業の中で、歴史的に浅いこともありバイオ医薬品は特殊な位置付けとなっているが、バイオテクノロジーを駆使した先進性、あるいは低分子医薬品の有機合成化学に対して、バイオ医薬品では分子生物学を基盤としており、全くベースが異なることが大きな特徴である。

### 第3章 事例研究：日米バイオ医薬品企業

本章では日米のバイオ医薬品企業の事例について紹介する。米国の事例として Genentech 社及び Amgen 社、日本の事例として中外製薬、小野薬品、及び武田薬品を取り上げ、それぞれの医薬品企業としての歴史を概観したい。

#### 3.1 Genentech 社

1974 年にヒトインスリン遺伝子の構造が解明され、1980 年には米国のバイオベンチャー企業の Genentech 社が大腸菌を用いたヒトインスリンの遺伝子組換え技術での生産に成功した [サリー・スミス・ヒューズ, 2013] [アーサー・コーンバーグ, 1997]。以下、Genentech 社については『ジェネンテック 遺伝子工学企業の先駆者』[サリー・スミス・ヒューズ, 2013]、『輝く二重らせん バイオテクベンチャーの誕生』[アーサー・コーンバーグ, 1997] 及び Genentech 社ウェブサイトから一部を引用したものを中心にして説明して行く。Genentech 社は 1976 年にベンチャー・キャピタリストの Swanson, R.A. 及び生化学者の Boyer, H.W. により設立された。Genentech 社自身は当初その最初の遺伝子組換え技術でのタンパク医薬の生産候補として、ヒト成長ホルモンを選択し研究を行っていた。1977 年には遺伝子組換え大腸菌でヒト成長ホルモンの生産に成功している。これは Genentech 社の歴史の中での最初の技術的な成果であるとされている。しかしその当時、ヒト成長ホルモンについてはほとんど医薬品としての実績がなかったことから大きな市場形成が期待できないと考え、既に大きな市場が形成されていたインスリンの方が投資家によりアピールできるのではないかと社内では意見が割れていた。しかも 1970 年代中頃には、糖尿病患者の増加を見込み、動物由来のインスリンでは供給不足となることが予想され、その代替品が求められていたと言う背景もあった。米国大手製薬の Eli Lilly 社はこの当時インスリン代替が可能になる新しい技術に注目していた [サリー・スミス・ヒューズ, 2013]。そこで Eli Lilly 社は 1976 年 5 月に遺伝子組換えインスリンのシンポジウムのスポンサーとなり、その時点での世界の情勢の把握に努めた。その結果、カリフォルニア大学サンフランシスコ校とハーバード大学のグループが遺伝子組換えインスリンの研究開発において先行していると把握することができた。そうした中、1974 年に、カリフォルニア大学サンフランシスコ校によってインスリンの相補的 DNA のクローニングがなされた。当然 Genentech 社のメンバーは大変焦ることとなった。一方 Eli Lilly 社は Genentech 社のヒト成長ホルモンの研究発表の報に接し、1978 年 2 月には Genentech 社と接触を開始し、仮契約を締結した。Eli Lilly 社からの資金供与もあり、この後、Genentech 社は有力な研究メンバーを採用・補強することに成功した。この後、ハーバード大学でインスリンの不活性な前駆体であるプロインスリンの作製に成功したとの報告がなされたが、それはヒトのものではなくラットのものであったと知り、Genentech 社メンバーは安堵した。こうして紆余曲折を経て、1978 年 8 月には、遺伝子組換え大腸菌で作製したインスリンの 2 つの鎖を発現させ、その上で化学的に切り出し、2 つの鎖を結合させることに成功した。この 1978 年のヒトインスリン遺

伝子のクローニング(遺伝子の単離とその増幅)成功は、Genentech 社の研究開発史の創設時の金字塔の 1 つである。

実はこの成功には、当時存在した NIH の遺伝子組換えのガイドラインが影響を及ぼしていた。ガイドラインは天然の DNA 及び相補的 DNA についてのものであり、Genentech 社が用いた化学合成 DNA には言及していなかったのである。一方、彼らの競争相手であったカリフォルニア大学サンフランシスコ校及びハーバード大学のグループは、このガイドラインに該当した実験で、このガイドラインの影響下にあった。Eli Lilly 社と Genentech 社はそれまで正式契約締結に時間を要していたが、この Genentech 社の成功により、速やかに 20 年間、数百万ドル規模の研究開発契約を締結するに至った。Genentech 社はこの資金を手にして、1979 年にヒト成長ホルモン遺伝子のクローニングに成功した。これも Genentech 社の創設当初の金字塔の 1 つである。Eli Lilly 社と Genentech 社と言う、大企業とバイオベンチャーと言う組み合わせでの共同研究開発のパターンはこの後、米国だけではなく、世界中で見られる革新的な成功をもたらし得る組合せとなった。

Genentech 社は以上のような技術的な成果を基に、1980 年 10 月にバイオテクノロジー企業として初めて株式上場に成功した。これはバイオテクノロジー産業自体の将来性に大きなインパクトを持った株式上場であったと言われている。実際期待の大きさは、Genentech 社の株価は 35 米国ドルでスタートしたが、株式上場 1 時間以内に、88 米国ドルにまで一気に跳ね上がり、史上最高の株式上場の 1 つとさえ言われた。1982 年には Eli Lilly 社にライセンスする形ではあるが、最初の遺伝子組換えのバイオ医薬品として、ヒトインスリンの上市に成功した。Genentech 社自身は、ヒトインスリンとヒト成長ホルモンと言う 2 つの成功の後にも、TNF $\alpha$  や LT(リンフォトキシン)の遺伝子クローニング等での成果を収めつつ、1982 年に TPA の遺伝子クローニングと言う成果も上げた。また 1984 年には血友病の治療薬である血液凝固因子第 VIII 因子のラボレベルでの生産に成功している。これらの例でわかるように、この時期に、Genentech 社は多くのサイトカインの遺伝子クローニングに次々に成功し、世界中の称賛を浴びていた。翌 1985 年には、遺伝子組換え技術で生産したヒト成長ホルモン(Protropin)の FDA による承認を取得し、上市に成功した。さらに 1986 年にはインターフェロン  $\alpha$ -2a に関して、Roche 社にライセンスし、インターフェロン  $\alpha$ -2a はヘアリー細胞白血病治療薬として FDA から承認を得た。1987 年には FDA から血栓溶解剤 TPA(Activase)の FDA 承認取得に成功した。石川(2008)は Genentech 社による一連のバイオ医薬品の研究開発とその上市に関して、「遺伝子組換え技術と言うプロセス技術が製品開発における共通技術(プラットフォーム技術)として機能し、プロダクト・イノベーションを誘発した」としている [石川雅敏, 2008]。しかしこの TPA については、その血栓溶解剤としての期待をもとに、株式市場での期待を大いに集めたが、残念ながら実際は、TPA では期待したほどの売上高には至らず、株式市場での失望と株価急落へとつながっていった。

このような背景もあり、その後 1990 年には Genentech 社の所有権の 60%を Roche 社が握ることとなり、Roche 社の一部門となった [アーサー・コーンバーグ, 1997]。この点については、Välikangas,L.は以下のように指摘している。1987 年の段階で TPA は



FDA から認可されると見込まれていたが、Genentech 社が FDA から要求された追加データを提出できなかったために、FDA は認可を却下するとした。この報を受けて市場は敏感に反応し、Genentech 社の株式は 10 億米ドル以上下落した。しかし実際は同年の後半に TPA (Activase) は承認された。1989 年には TPA は約 2 億米ドルの売上を記録した。その当時 TPA に似た薬効の薬剤として、Hoechst 社が Streptokinase を 200 米ドル/1 投与で販売していたが、Activase は 2,200 米ドルであった。このような背景で、Activase の売上高は減少していった。そのため Genentech 社の財務成績は芳しくなく、Roche 社の提案を受け入れたと言うことである。しかし Genentech 社はその後、Activase のために新たに 4,000 万米ドルの資金を投じて大規模な臨床試験を実施、Activase の 3 種類の代替薬に対する優位性を証明することに成功した。この点には、Genentech 社の創始者が宣言した「独立した一大製薬企業」と言うビジョンに対する拘りを感じさせられる。実際、Roche 社との提携によって Genentech 社は現金を手に入れ、それを基に臨床試験をさらに継続するための資金投下を行っている。

Roche 社傘下に入ってから、1993 年には遺伝性疾患である嚢胞性線維症の薬剤である遺伝子組換えヒト DNA 分解酵素製剤を米国等で上市に成功し、1997 年にはパートナーの IDEC 社が CD20 抗体医薬 Rituxan (rituximab) の FDA 承認を獲得した。翌 1998 年には Her2 抗体である Herceptin (trastuzumab) の FDA 承認を取得している。2000 年には急性心筋梗塞のための TPA 改変製剤である TNKase の FDA 承認を得た。さらに 2003 年には重度の持続性喘息用の抗体医薬品として、IgE を認識する抗体である Xolair (omalizumab)、及び乾癬用の抗体医薬品として CD11a 抗体である Raptiva (efalizumab) の FDA 承認を得ている。Xolair については、それを開発した Tanox 社を 2007 年に買収している。2004 年には重要な抗体医薬品である VEGF 抗体である Avastin (bevacizumab) の FDA 承認を獲得している。これは、ガン細胞の浸潤に関わる血管新生を抑制するための初めての薬剤であり、結腸または直腸の転移性ガンの治療のための抗体医薬品として大変注目され、実際期待通りの成果を得た。2006 年には加齢性黄斑変性症治療抗体医薬品である Lucentis (ranibizumab) の FDA 承認を得た。これは VEGF-A に対する部分抗体である。こうした中 2009 年に、Roche 社は Genentech 社の株式を取得し、完全子会社とした。その後 2012 年には、Her2 陽性転移性乳ガンの治療薬として、Perjeta (pertuzumab) が FDA 承認された。翌 2013 年には Herceptin にガン細胞を攻撃する DM1 化合物を結合させた抗体薬物複合体である Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine)、及び未治療の濾胞性リンパ腫の治療薬である Gazyva (obinutuzumab) が FDA 承認され、順調に抗体医薬品の上市が続いていると言える。

### 3.2 Amgen 社

バイオ医薬品と世界のバイオ医薬品産業を説明するには、Genentech 社と並ぶ両雄である Amgen 社の動きも説明する必要がある。Amgen 社については『世界最高のバイオテック企業』[ゴードン・バインダー & フィリップ・バシェ, 2015]及び『輝く二重らせ

ん バイオテクベンチャーの誕生』[アーサー・コーンバーグ, 1997]から主に引用し説明して行く。Amgen の社名は応用分子遺伝学(applied molecular genetics)の頭文字から取られている。米国西海岸のベンチャー投資家が計画し、多様な才能と関心を持つ科学研究顧問委員会を擁するバイオベンチャーで、1980 年に設立された。CEO は Rathmann, G.B. であった。この委員会の関心は幅広い分野をカバーしたこともあり、初期 3 年間 Amgen 社は工業化学、工業微生物学、農業戦略、診断薬及び細胞増殖因子と様々な分野に手を出していた。この点は初期からバイオ医薬品に焦点を絞っていた Genentech 社とは異なっていた [アーサー・コーンバーグ, 1997]。1983 年に、患者数が少ない稀少疾患の治療薬であるオーファンドラッグの研究開発に関するインセンティブを与えるオーファンドラッグ法が制定されたことも追い風にしながら、Amgen 社は同年 IPO に成功した。この時点では、ヒト用医薬品、ヒト用診断薬、動物用医薬品、そして特殊化学品の 4 つの分野で研究開発を進めていた。しかし種々の検討の結果、ヒト用医薬品、なかでもインターフェロン  $\alpha$ 、インターフェロン  $\gamma$ 、C 型肝炎ワクチン、上皮成長因子(EGF)、そして EPO にフォーカスすることとなった [ゴードン・バインダー & フィリップ・バシェ, 2015]。IPO 当時、これら 5 つの中で最も期待が薄く苦戦していたターゲットが EPO であった。台湾出身の Lin, Fu-Kuen が研究チームを率いていた。こうした中、日本人研究者である熊本大学の宮家隆次博士及びシカゴ大学のゴールドバッサーの協力により、1983 年に Amgen 社の研究者は EPO の遺伝子クローニングに成功した。日本のキリンビールはこの報告を受けて、1984 年に Amgen 社と合併企業を設立した。この合併企業の設立目的は両者の EPO を中心としたバイオ新薬候補を持ち寄り、共同開発することであった。こうして EPO の腎性貧血の治療薬としての臨床試験は 1985 年に開始された。臨床試験の結果は良好であった。そして 1989 年に EPOGEN (epoetin alfa) は FDA に承認され、Amgen 社は同年から米国での販売を開始した。しかしこの時点では Genentech 社と比べると最初の上市品が出るのが相当遅く、全般的に遅れている状況であった。

一方、EPO に続くバイオ医薬品として G-CSF が候補となっていた。この G-CSF のプロジェクトは 1986 年に開始され、競合企業との研究開発競争に打ち勝ち、1991 年に NEUPOGEN (filgrastim) として FDA に承認され、米国での販売を開始した [ゴードン・バインダー & フィリップ・バシェ, 2015] [尾崎弘之, 2007]。しかし、EPO 及び G-CSF 両方で激しい特許係争が巻き起こり、Amgen 社は法廷で戦うこととなった。EPO については、米国 Genetics Institute 社とその日本でのパートナーであった中外製薬が係争相手であり、1987 年に訴訟を提起した [ゴードン・バインダー & フィリップ・バシェ, 2015]。この特許係争は 1991 年に Amgen 社の勝訴となった。一方、G-CSF についても中外製薬との特許係争になったが、EPO での経験から中外製薬とは和解し、米国市場での排他的な権利は Amgen 社が所有し、欧州では両者が販売できることとする合意が得られた [ゴードン・バインダー & フィリップ・バシェ, 2015]。

しかし 1990 年代には一転して低迷期に突入し、有力新薬が出ない時期が続いたが、2001 年に米国 Immunex 社を買収し、ブロックバスター化した関節リウマチ治療薬である Enbrel(etanercept)の獲得に成功した。また 2001 年には EPO の半減期を長くした

EPO 誘導体である Aranesp (darbepoetin alfa) の FDA 承認を得た。2002 年には G-CSF の半減期をポリエチレングリコール (PEG) 修飾で長くした G-CSF 誘導体である Neulasta (pegfilgrastim) の FDA 承認を得た。2002 年には Nasdaq に上場していたバイオベンチャーである Tularik 社を買収し、臨床開発品を充実させた。2006 年には抗悪性腫瘍剤として、ヒト皮増殖因子受容体 (EGFR) を認識する抗体医薬品である Vectibix (panitumumab) の FDA 承認を得た。また 2008 年には慢性特発性血小板減少性紫斑病治療薬である Nplate (romiplostim) FDA 承認を得ている。このように Amgen 社は 2000 年代には抗体医薬の上市に次々と成功、結局バイオベンチャーとして Genentech 社を凌ぎ最も成功を収めた会社となった。

### 3.3 中外製薬

#### 3.3.1 1980 年頃までの中外製薬

中外製薬については、社史である『中外製薬 75 年の歩み 本篇/資料編』[中外製薬株式会社社史編纂小委員会, 2000]を主に同社のウェブサイト情報や新聞情報も参照しながら以下説明する。第 2 章の日本における医薬品産業でも説明したが、中外製薬は洋薬の輸入商から新薬製造会社となった製薬会社である。1925 年に上野十蔵氏により中外新薬商會を創業、従業員 7 名でスタートした。ドイツ・ゲーヘ社の医薬品の輸入を行い、胆石症治療薬、止血剤、及び強心剤を発売した。しかし徐々に戦争の影響を受け、ドイツからの輸入は困難になって行く一方、国内に工場を建設し製造販売を進めていった。そうして 1943 年に中外新薬商會を株式会社に改組し、商号を中外製薬株式会社とした。翌 1944 年には株式会社松永製薬所及び大正化学工業株式会社を買収し、規模を拡大していった。この後、第 2 次世界大戦の影響を受けたが、新薬の研究開発に取り組み、1951 年には、1949 年から研究開発を推進していたグルクロン酸誘導体の工業化に成功、解毒促進・肝機能改善剤グロンサンを発売した。翌 1952 年には蒸散殺虫剤バルサンを発売した。これは当時戦後日本の衛生事情にマッチし好調な売れ行きであった。先のグロンサン及びバルサンは 2004 年にライオンに譲渡するまで中外製薬の代表的な製品となった。続いて 1968 年に競争力のある医薬品として消化性潰瘍治療剤アルサルミンを発売した。1975 年には抗悪性腫瘍剤・リンパ管腫治療剤である、溶連菌の乾燥菌体を有効成分とする免疫賦活製剤ピシバニールを発売した。略号を OK-432 とする本薬剤は免疫と抗ガンの関係を研究していた研究者からも注目を集め、1976 年に発売された呉羽化学 (現クレハ) の、サルノコシカケ抽出物であるクレスチン、及び味の素が開発したシイタケ抽出物であるレンチナンと共に、免疫賦活物質として発売当初は大変注目され、大きな売上高を記録した。

#### 3.3.2 エリスロポエチン (EPO) の研究開発

このように中外製薬は戦後自社開発の新薬を研究開発し製造・販売しながら、着実に実績を積み上げていった。こうした中、さらなる飛躍を目指し、1970 年代以降急速に

進歩して来ていたバイオテクノロジーを活用した医薬品の研究開発に注目していった。まずは1983年に、その技術力を評価した上で米国のバイオベンチャーである Genetics Institute 社に資本参加した。この資本参加の意図は、EPO の共同研究開発にあった。EPO 自体は20世紀初頭にその存在が示唆されてはいたが、腎臓で作られ、骨髄の赤血球系前駆細胞に働き、その分化増殖を促進させることにより赤血球の産生を調節している生理的ホルモンであることが解明されているのみであった。中外製薬が Genetics Institute 社と契約交渉を開始した当初は、天然の純化された EPO 製品もなく、そもそも EPO の遺伝子もわかっていない状況であったが、遺伝子組換え技術の出現と共に、遺伝子組換え技術を用いて EPO を創薬ターゲットとして研究開発を進める研究グループも世界にいくつか出現し始めた状況であった。こうした背景下で中外製薬は、Genetics Institute 社との提携で競合優位に立てるか否かも不明で、また EPO 自体がどれほど有用な医薬品になるかも全くわからない状況であった。こうした中、中外製薬は以下の判断を行い、1984年6月に Genetics Institute 社との間で正式契約を締結した。その中外製薬の判断としては、①Genetics Institute 社の実力は世界最高レベルであり、②腎不全に伴う貧血症の原因が EPO の生合成障害にあるとすれば、先行しているインターロイキンやインターフェロン、TPA、成長因子を上回る医薬品となることが想定できる、③天然 EPO 研究の第一人者である宮家隆次(当時米国 Wright State 大学)との共同研究により、EPO 遺伝子のクローニングへの一番乗りの道筋が開かれつつある、と言うものであった。締結した正式契約では、今後2年間 Genetics Institute 社が実施する研究(EPO 遺伝子クローニング、EPO タンパク質の発現、10L スケールでの生産技術確立)に対して、中外製薬が委託研究費を支払い、その代価として、北米及びアジアでの独占的製造販売権を得ると言うものであった。

この初期段階の研究に対する巨額投資の意思決定の要因には、この当時中外製薬では、独自に G-CSF についての基礎研究が進行しており、遺伝子組換え技術の基盤を早期に確立する必要性があったことも挙げられる。結局結果的には、ヒト EPO 遺伝子のクローニングに成功することができた。宮家が天然ヒト EPO の正確なアミノ酸配列を解明しその情報を入手したことで、ヒト EPO 遺伝子の塩基配列を得ることに成功した。続いて EPO タンパク質の発現研究へと進み、チャイニーズハムスター卵巣細胞である CHO 細胞株を選択し、その CHO 細胞株を用いて EPO タンパク質の発現に成功した。EPO はタンパク質だけでなく、タンパク質に結合している糖鎖もその活性発現に寄与していたが、糖鎖構造の解明は、福田稔(当時米国 La Jolla ガン研究所)や米国ガン研究所との共同研究によるものであった。一方、EPO の活性測定等の評価系確立のために、熊本大学医学部河北誠講師(当時)の指導下、学習を行い、Genetics Institute 社と歩調を合わせた。こうして研究は急ピッチに進み、1985年には Genetics Institute 社が EPO の大量生産の基本技術を確立し、中外製薬の東京・浮間工場に技術移管された。薬効研究では、EPO が赤血球増殖系での唯一の生理的律速因子であることが動物実験で示され、EPO の医薬品としての有用性が見えてきた。

こうして1986年12月には第Ⅰ相臨床試験が開始された。当時、臨床試験では競合していたキリン・三共グループ(キリンは米国 Amgen 社とジョイントベンチャー・

Kirin-Amgen 社を設立していた)が約半年先行している状況で、このため臨床試験では如何に短期間に競合グループを追い越すかが課題であった。1987 年 2 月に臨床研究会を組織し、1987 年 3 月から前期第Ⅱ相臨床試験が開始された。その結果、専門家も驚くほどの顕著な効果が認められ、1987 年 10 月から後期第Ⅱ相用量比較試験を開始した。続いて 1988 年 4 月に第Ⅲ相比較試験を実施、1988 年 9 月にはすべての臨床試験を終了し、1988 年 12 月には透析施行中の腎性貧血の効能で厚生省(当時)に申請、1990 年 1 月、約 1 年の審査期間を経て承認された。結局、Genetics Institute 社との共同研究開始から 5 年半と言うスピードでの EPO(エポジン)の研究開発であった。

### 3.3.3 G-CSF の研究開発

中外製薬が当時研究開発したバイオ医薬品としては、EPO 以外に G-CSF も挙げることができる。G-CSF は EPO とは異なる研究開発の経緯を辿った。G-CSF の場合は、当時の国内大学若手研究者と中外製薬との産学協力体制で進んだ。まずは 1974 年天然型 G-CSF の純化に向けて、浅野茂隆(当時東京大学医学部第 3 内科)との共同研究からスタートした。大きなハードルは、如何にして G-CSF を高含有している原料を確保するかにあった。共同研究グループはヒト CSF 産生腫瘍と言う原材料候補にいくつか遭遇したもののうまく行かなかった。そうした中、1982 年に財団法人実験動物中央研究所の上山義人らが発見した、ヒト口腔底ガンから樹立した細胞株に高い CSF 活性があることがわかった。この細胞株の培養上清を用いて完全精製する研究開発を積み重ねた結果、1984 年に世界で初めてヒト G-CSF の純化に成功した。この純化したヒト G-CSF のアミノ酸配列分析結果を基に、長田重一(当時東京大学医科学研究所)の指導で、遺伝子クローニングの研究を行い、1986 年にヒト G-CSF の遺伝子クローニングに成功した。

これにより、ヒト G-CSF の遺伝子組換え技術による大量生産に向けて、本格的な社内検討を開始した。しかし同時期に競合である Amgen 社もヒト G-CSF の遺伝子クローニングに成功していた。中外製薬はヒト G-CSF の大量生産に向けて、大量発現のための宿主を探索した結果、G-CSF の場合は、糖鎖はその活性発現には関係ないことがわかったが、糖鎖の存在意義や重要性が当時明確化し始めていた時期であったこともあり、中外製薬は糖鎖が結合し得る動物細胞である CHO 細胞を生産宿主として選択した。なお競合である Amgen 社は糖鎖が結合しない大腸菌を宿主として選択していた。この中外製薬の選択の結果、天然型のヒト G-CSF の生産を行おうとしていた企業は世界で中外製薬だけであったこともあり、医薬品の品質管理の観点から、生産細胞の恒常性維持、培養液からの確実な不純物除去ができていないかについて、国内の大学・専門機関との共同研究や指導によって行われ、細菌学や病理学等の最新の研究成果が活かされた。またこのことが、保証された品質の製品を確実に供給する社内体制を構築することにもつながった。こうして大量生産が社内でも可能となったため、薬理作用の確認、安全性・薬物動態・製剤処方検討を実施し、1987 年に臨床試験が

開始された。続いて 1988 年 1 月第Ⅱ相臨床試験開始、EPO の場合同様に、Amgen 社と組んだキリンビールと三共のグループが同時期に臨床試験を実施している中、1989 年末に厚生省(当時)に申請を行い、1991 年末に競合品と同時に、好中球減少症治療薬として承認された。

#### 3.3.4 EPO 及び G-CSF の特許係争

中外製薬はバイオ医薬品として、EPO と G-CSF という 2 品目を、臨床試験開始から申請・承認まで当時としては驚異的に速いスピードで進んでいた。その当時、バイオ医薬品の研究開発でほとんど先行している企業がない中、実行しやりぬいた点は称賛されるべきである。しかし実際は順風満帆と言うわけではなく、特許係争と言う関門が待ち受けていた。まず EPO については、1987 年 10 月に Amgen 社が EPO 遺伝子に関わる特許(008 特許)を取得すると共に、Genetics Institute 社及び中外製薬を被告とする特許侵害訴訟を米国マサチューセッツ連邦地方裁判所に提訴した。当時中外製薬はこの事態を予測しており、1987 年 6 月に発効されていた Genetics Institute 社の EPO タンパク質に関わる特許(195 特許)に基づく侵害訴訟を、1987 年 10 月にカリフォルニア中部連邦地方裁判所に提訴した。これに対して、1988 年 1 月に Amgen 社は、ITC(米国国際貿易委員会)に提訴し、中外製薬の臨床試験用の EPO サンプルの輸入差し止めを求めた。しかし 1989 年 1 月に、Amgen 社の 008 特許は遺伝子そのものに関する特許であり、海外(日本)で遺伝子を使用して製造した EPO を米国に搬入する行為は非侵害であるとの ITC の裁決が下された。1989 年 12 月には、連邦地方裁判所もまた中外製薬の非侵害の裁決を示し、Amgen 社に対して 195 特許の侵害の判決を下した。ところが 1989 年 10 月 Amgen 社は ESRD(末期段階の腎臓病)についてオーファンドラッグ制度下、独占的販売権を FDA から取得した。このため中外製薬は以後 7 年間米国で権利取得ができないこととなった。連邦地方裁判所判決以降、和解交渉が進められたが、CAFC(米国連邦巡回控訴裁判所)への控訴となり、1991 年 3 月 CAFC は 008 特許に関する地方裁判所判決を肯認する一方、195 特許が無効であるとの判決を下した。そのため中外製薬からすると、オーファンドラッグの独占的販売権を否定する根拠を失った。またさらに、1988 年 8 月に米国特許法が改正され、Amgen 社は EPO について、製法クレーム及び物質特許を取得するに至り、2015 年まで特許網を構築できることとなり、中外製薬からすると、1996 年のオーファンドラッグの権利消滅後も 2015 年まで米国での展開はできなくなった。中外製薬としては安定経営の観点から日本において和解の道を選択し、1992 年 12 月にキリンビールと実質的に和解し、既に市場開拓を展開していた台湾及び韓国からの撤退となった。

一方、G-CSF についても Amgen 社と特許係争となった。G-CSF の場合は、1989 年 3 月に Amgen 社に対して製法クレームを含む遺伝子特許が成立したが、1989 年 5 月には中外製薬に物質特許が発効された。1992 年 1 月、Amgen 社はコロンビア地区連邦地方裁判所に中外製薬の特許無効確認訴訟を提起した。中外製薬としては米国での G-CSF の展開は、Amgen 社の特許が製法クレームを含むことから特許係争での決

着が必須とも考えたが、EPO での特許係争の経験を踏まえ、中外製薬、Amgen 社両方に特許係争による経済的・人的資源のロスを回避しようと言う動きが起こり、1992 年 5 月和解が成立した。これにより、中外製薬が北米に進出しない代わりに、北米以外での展開は可能となった。この経緯は、Amgen 社の元 CEO のゴードン・バインダーの著書『世界最高のバイオテク企業』[ゴードン・バインダー & フィリップ・バシエ, 2015]にも記載されている。EPO に関する法的闘争がきっかけとなり、ゴードン・バインダーは中外製薬の CEO と仲良くなっており、上記の和解を選択したことは、両者は巨額な法的費用を免れたし、双方に公平な結果となったと記している。また、両者間の相互尊敬なしにはこのような合意は不可能だったであろうとしている。

### 3.3.5 抗体医薬品の研究開発

中外製薬の初期の代表的なバイオ医薬品である、EPO と G-CSF の製品化以降、1990 年代にこれらに続くバイオ医薬品はなかなか出てくることはなく、低迷の時期が続いた。しかしバイオ医薬品の研究開発が止まっていたわけではなく、その間も次に説明する抗体医薬品の研究開発に邁進していた。中外製薬の抗体医薬品の研究開発については、当時抗体医薬の研究開発の中心人物であった大杉義征が記した『新薬アクテムラの誕生』[大杉義征, 2013]及び東京経済大学長岡貞男編著の『新薬創製』[原泰史, et al., 2016]を参考にして以下説明する。

1980 年代当時、「免疫」が中外製薬大杉の新薬研究開発の 1 つのキーワードとなっていた。その背景として中外製薬が抗リウマチ薬として 1986 年に製品化したカルフェニールが 1 つのきっかけとなっている。まだ上市される前に大杉がこの製剤が何故関節炎の症状を改善するのかを考えた結果、ブレーキを修復する免疫に関わっていることに気付いた。抑制性 T 細胞を活性化するメカニズムと言う新薬であった。その後免疫疾患の総称である自己免疫疾患の治療のための B 細胞(免疫系細胞の 1 つ)を抑制する薬剤を探すことに拘るようになった。大杉はその後米国留学し、自己免疫疾患マウスでの発病機序研究での知見を深めており、さらに大杉らは帰国後 1984 年に、B 細胞阻害剤の探索研究を開始した。

その頃、すなわち 1980 年代にはバイオテクノロジーが積極的に活用可能となってきた背景も手伝い、世界的に生体内の微量の免疫調整因子であるインターロイキン等のサイトカインの探索が盛んとなっていた。日本は当初欧米に遅れたが、その後猛烈な巻き返しに成功し、多くの日本人研究者が、「インターフェロン、サイトカイン、ケモカインそしてその受容体の発見の過程で、多くの日本人研究者達が先頭を駆け抜けた」と、『サイトカインハンティング-先頭を駆け抜けた日本人研究者たち』[日本インターフェロン・サイトカイン学会, 2010]に記されている。その中の 1 つがインターロイキン 6 (IL6) である。IL6 に関する平野俊夫、吉崎和幸、及び岸本忠三各教授の記述によると、IL6 発見の経緯は以下の通りである。1974 年岸本らは T 細胞から分泌される可溶性タンパク質因子が B 細胞を抗体産生細胞に分化されると言う学説を発表、その後、1986 年に IL6 遺伝子の構造を見出し、Nature 誌に発表した。同じ頃に複数の海外の研究

者が異なるジャーナルに同一の構造の遺伝子に関する論文を発表しており、その競争の激しさがわかる。大杉自身は IL6 の遺伝子クローニング発表自体にはさほど大きな関心を持たなかったが、1986 年 7 月の岸本による IL6 が自己抗体を誘導する原因因子である可能性を示唆する発表を見て、IL6 阻害剤が B 細胞をコントロールできる革新的な自己免疫疾患の治療薬になるのではないかと直感した。大杉自体は、こうした成果が大阪大学の岸本グループから出てきた背景には、岸本グループには大阪大学医学部第 3 内科出身の医師(岸本自身も)が多数在籍し、また岸本も第 3 内科の医師らの免疫研究も同時に統括していたため、大阪大学の内科や関連医療機関の臨床医との情報交換が緊密に行われていたと考えている。すなわち、身近に免疫関連疾患である、キャスルマン病、関節リウマチ、膠原病等の患者と常に接していた臨床医が近くにいたからこそその大発見と言うわけである。大杉自体は岸本らの発表を聞き、同様の発想をした研究者は、長年にわたる自己免疫疾患マウスでの発症機序研究があればこそこの思いから、そう多くはないと見ていた。またここで大きな偶然が作用している。大杉は偶然岸本の幼馴染であった。岸本の母親は大杉の生家の隣の家で生まれている関係で、大杉は岸本の従兄たちに交じって一緒に遊んだ関係であった。岸本の IL6 阻害剤探索研究に関する提案は中外製薬社内でも賛同が得られ、岸本に会い共同研究の提案提示を行った結果、了承が得られ、1986 年に共同研究が開始された。

まずは IL6 受容体を探索することになり、開始後 1 年で計画通り受容体遺伝子が同定された。こうしてこの時期岸本らは 1988 年に IL6 受容体の、1989 年に IL6 受容体と結合する gp130 の遺伝子クローニング論文発表を行った。また同年岸本らは自己免疫疾患であるキャスルマン病が IL6 産生の異常によるものと発表した。このように大阪大学岸本研究室では中外製薬と共同で、IL6 受容体に関して徹底的な基礎研究を実施した。一方中外製薬では、遺伝子組換えの手法で様々な大きさの可溶性受容体を作製し、IL6 阻害活性を評価した。しかし結果、IL6 の活性を阻害するものは得られなかった。この理由は大坂大学岸本グループの研究により明らかにされた。すなわち、受容体は単純な構造ではなく、膜結合型の IL6 受容体に IL6 が結合後、第 2 の受容体と結合し、細胞内部へ信号が伝達されるというものである。このメカニズムが明確になり、中外製薬は可溶性の IL6 受容体を医薬品化することは断念した。一方、中外製薬側も自社の研究所で IL6 阻害剤を同社で保有していた有機合成化合物や天然化合物を用いて探索していたが、阻害剤を見出すことはできなかった。こうして共同研究開始から 3 年を経て研究は行き詰まった。

この頃、EPO や G-CSF の成功を受けて新しいバイオ医薬品を創製しようという動きに基づき、IL6 自体を血小板増多剤として研究開発するプロジェクトも中外製薬の研究所で始まっており、大杉らのプロジェクトは風前の灯であった。ここで大杉が期待をかけたのが IL6 受容体に対するヒト化抗体を研究開発することであった。1990 年に社内で提案した結果、当時のバイオ医薬品の開発機運もあり、承認された。しかしこの当時、抗体のヒト化技術はまだ完全なものはできておらず、医薬品として活用する発想自体がチャレンジングであったと大杉は記している。欧米ではこの頃、抗体工学の技術開発に取り組み、特に英国医学研究所(MRC)の研究グループは 1986 年に世界で



最初のヒト化抗体を発表していた。そこで中外製薬は 1990 年に世界で最も先行していると判断した MRC に 2 名の研究員を派遣し共同研究を開始した。この試みは予想以上の成果を挙げ、予定よりも短い期間で IL6 受容体抗体のヒト化に成功した。マウスの活性を保持したままのヒト化は世界初の快挙であった。

一旦抗体医薬品のターゲットが定まると、次のもの作り(応用・実用化研究)については、中外製薬は 1980 年代後半、先述の通り、バイオ医薬として抗体医薬と同様、動物細胞で生産する EPO と G-CSF のもの作り経験があり、アドバンテージがあった。また当時岸本が在籍した大阪大学細胞工学センターには、岸本を含め大阪大学医学部第三内科学教室出身者が多く在籍しており、岸本らの基礎免疫学の研究とリウマチやキャッスルマン病等の自己免疫疾患患者と密接に接していた臨床医が身近に存在していたと言うこともあり [大杉義征, 2013]、世界でも有数の基礎研究と臨床医学研究が密接に情報交換できる環境にあった。そうした中 1991 年に、中外製薬は多発性骨髄腫での前臨床試験を開始した [原泰史, et al., 2016]。1996 年には TNF $\alpha$  抗体 Remicade (infliximab) を、競合の田辺製薬が国内での開発のために導入したことから、対象疾患を関節リウマチからキャッスルマン病に変更し、2005 年に日本での承認を取得した [原泰史, et al., 2016]。その後、2008 年に日本で関節リウマチを対象に承認取得、2009 年には欧州、2010 年には米国で関節リウマチを対象に承認取得に成功した [原泰史, et al., 2016]。なお中外製薬は 2001 年 12 月に世界トップレベルの製薬企業である Roche 社と、日本国内における医薬品事業の統合を目的とする包括的業務提携を結び、翌 2002 年に Roche 社の子会社となっている [原泰史, et al., 2016] [高橋誠, 2011]。Roche 社は中外製薬を傘下に収めた後もその上場維持を約束していた。

以下、1983 年以降の中外製薬におけるバイオ医薬品関連での主な提携及び買収事例を表 1 に示した。

表 1. 中外製薬におけるバイオ医薬品関連での主な提携及び買収事例

西暦年	対象企業	対象企業概要	提携条件または買収金額	狙いと効果
1983 年	Genetics Institute	米国バイオベンチャー		資本参加
1986 年	Beckman Research Institute of City of Hope	米国非営利研究機関		一群の造血ホルモン遺伝子のクローニング共同研究契約
1995 年	Amrad	オーストラリアバイオベンチャー		血液学・サイトカイン分野で医薬品の開発を目的とした共同研究契約
1996 年	米国国立衛生研究所	米国国立研究機関		インターロイキン 8 及び抗体の非独占的ライセンス
1997 年	Genetics Institute	米国バイオベンチャー		分泌蛋白機能解析プロジェクト「DiscoverEase」に関する契約

表 1. 中外製薬におけるバイオ医薬品関連での主な提携及び買収事例(続)

西暦年	対象企業	対象企業概要	提携条件または買収金額	狙いと効果
2000 年	サントリー	国内大手酒類メーカー		遺伝子組換えヒト副甲状腺ホルモン(PTH)経鼻製剤」を骨粗鬆症対象に共同開発
2000 年	Protein Design Labs	米国バイオベンチャー	ライセンス契約料として 604 万米ドル	抗体のヒト化に関する特許技術のライセンス
2002 年	Cambridge Antibody Technology Group	英国バイオベンチャー		抗体ファージ・ディスプレイ・ライブラリー技術(ファージ抗体技術)をライセンス供与
2005 年	Xencor	米国バイオベンチャー		抗ガン活性を高める抗体デザイン技術のライセンス
2008 年	カイオム・バイオサイエンス	国内バイオベンチャー	共同研究契約	抗体作製技術 ADLib システムでの複数の抗体医薬品の研究開発
2010 年	大日本住友製薬株式会社	国内大手製薬		治療用ガンペプチドワクチン(WT1)で骨髄異形成症候群治療共同開発
2016 年	ツーセル	国内バイオベンチャー	ライセンス契約:	膝軟骨再生細胞治療製品 gMSC1 に関して日本での共同開発と独占販売権
2016 年	大阪大学	国内アカデミア	免疫関連疾患領域で免疫学フロンティア研究センターに 10 年間に 100 億円拠出	大阪大学と包括連携契約締結
2017 年	JW Pharmaceutical	韓国上場製薬		血友病 A を予定適応症として開発中のヒト化バイスペシフィック抗体エミシズマブの韓国での独占的販売権付与

### 3.4 小野薬品

小野薬品については、長岡貞男編著の『新薬創製』[原泰史 & 長岡貞男, 2016]、高橋秀直の記述 [高橋秀直, 2009]に加えて同社のウェブサイト情報や新聞情報も参照しながら以下説明する。第 2 章でも説明したが、大阪の道修町の薬種問屋を起源とする現在の大手製薬会社の 1 つである小野薬品は、1717 年に仲買から独立して伏見屋市兵衛商店を創業した。1934 年には合名会社小野市兵衛商店に改組・改称し、1947 年に小野薬品株式会社が設立され、医薬品問屋から製薬メーカーへと本格的な切り替えを行い、販売と製造の 2 つの経営機能を持つこととなった。1962 年には大阪証券取引所に株式上場を果たした。戦後の医薬品の流れとしては、先述の通り、まずは抗生物質、そして総合ビタミン・栄養剤への流れとなっていた。1961 年に国民健康保険制度が開始され医療用医薬品の流れが始まると、小野薬品はそれまで本格的な医療用医薬品を保有していなかったが、脂質代謝改善剤への拘りを見せ、老人病研究会の組織化をはじめ医療用医薬品の研究開発へのきっかけを模索していた。そうした中、当時の小野雄造社長は 1965 年に開催された第 9 回老人病研究会での Bergström, S.K. 教授による招聘講演を聞き、脂質代謝を改善し血管拡張により血圧を下げる等数々の効果をもたらすプロスタグランジンに注目するに至った。Bergström, S.K. 教授はその後 1982 年にプロスタグランジンおよび類縁生理活性物質の発見で、ノーベル医学生理学賞を受賞している。小野雄造社長は、十分な研究員も施設もない状況で 1965 年にプロスタグランジンの研究に着手し「バラ色の夜明けを迎えるように」との思いで名付けた「ローゼンモルゲンプロジェクト」を始動させた。この時点では、プロスタグランジンの化学構造が決定されてから 3 年しか経ていない段階であったが、同社の研究開発費の 8 割以上を投入した。その甲斐あって、1968 年に国内で初めてプロスタグランジンの全化学合成に成功した。また同年大阪北部に中央研究所（現水無瀬研究所）を設立し、研究体制の強化を図った。なお、プロスタグランジンの研究に着手した理由としては、京都大学医学部の早石修教授（当時）の勧めもあったと言う。このあたりの経緯は、ノーベル化学賞を受賞した野依良治教授が、「事実は真実の敵なり—私の履歴書」（日本経済新聞社、2011 年）に、「1970 年代初頭、ハーバード大学コーリー教授によるプロスタグランジン合成の工業化が、当時全く無名で技術力も乏しかった小野薬品で最初に成し遂げられた。当時、米国の大手製薬会社も躊躇う中で、小野薬品の若手幹部が著名な基礎生化学者である早石修教授の勧めもあり、技術者を率いてハーバード大学に乗り込み、賭けに出た結果であった。同社はこの成功により一躍ブランド力を上げ、有力企業に仲間入りをした」、と記述している。

こうして 1973 年に世界初のプロスタグランジン医薬品である、陣痛誘発・促進、分娩促進剤であるプロスタルモンの製造承認と上市がなされた。世界から注目を集めた不安定な物質の製剤化に成功したことを意味していた。この薬剤は出産補助に使用され、産婦人科において革命をもたらしたと言われた。その後、1976 年には経口型陣痛誘発・促進効果を持つプロスタグランジン E2 製剤、1979 年にはプロスタグランジン E1 による慢性動脈閉塞症治療剤であるプロスタンディンを相次いで上市した。この産婦人科領域の市場規模は、循環器官や消化器官用薬剤よりも約 1 桁以上も小さなニッチ

市場であった。この産婦人科領域は日本では第 2 次ベビーブームも既に終了し、今後大きな成長が期待される状況でもなかったが、小野薬品はその後、先述の通り製品を投入していった。このようにニッチ市場において、小野薬品は一定のポジションを獲得し、競争優位性を確保していた。

なお小野薬品はプロスタグランジン製剤以外にも成果を出しており、1978 年には急性膀胱炎治療剤エフオーワイを商品化している。さらに 1985 年には慢性膀胱炎治療剤であるフオイパンを製品化し、1987 年に胃潰瘍治療剤ロノックカプセルを上市している。他の国内製薬企業がそうであったように、1990 年代以降は小野薬品も海外を視野に入れる展開へと変わり、グローバル・スペシャリティ・ファーマとして、海外にも販売拠点を構え、海外での臨床試験も含めた動きとなった。そうした中、オノン（プラシルカスト水和物）は小野薬品が世界で初めて上市に成功した、システイニル・ロイコトルエン（LT）受容体拮抗剤であった。1995 年に気管支喘息の効果効能で発売を開始した。このオノンの研究開発にも先のハーバード大学コーリー教授が関わっている。コーリー教授は 1980 年に LT の化学合成に成功し、LT の構造決定を行った。その直後、小野薬品は LT の合成方法を入手し、1981 年に LT 受容体拮抗剤の探索研究に着手した。1985 年には LT 受容体拮抗剤候補のリード化合物に化学修飾を行い、ONO-1078 を合成した。そして 1986 年から第 I 相臨床試験を行い、前述の通り 1995 年に上市に成功した。もちろんこのオノンの開発成功には、プロスタグランジンの研究開発が背景にある。コーリー教授との関係も重要であり、プロスタグランジンの合成法を学んで以来、小野薬品からコーリー研究室には社員を継続的に留学生として送り込んでいた。またコーリー教授も 2 年に 1 度来日し小野薬品を訪問していた。こうした背景があり、小野薬品は LT 合成技術をコーリー教授による公表以前に他社に先んじて導入できたのである。

オノンの発売以降、製品ラインアップの充実によりさらなる成長のための財務基盤を構築し、海外での臨床試験を実施するための拠点構築（米国、英国等）に取り組んでいった。しかし、2002 年以降、自社創製化合物の開発中止が相次ぎ苦しい時代を迎えた。この苦境においては、自社開発だけでなく、新薬候補化合物の導入を意図したライセンス活動に取り組み、継続的な新薬上市につなげていった。2003 年には筑波に筑波研究所を創設し、当時世界中で取り組まれていたゲノム創薬の研究拠点とし、大学等アカデミアとの産学連携活動を実施していった。

小野薬品のバイオ医薬品の研究開発については、小野薬品の社史に以下のように記されている [坪島正巳, 1988]。「3 年前(1985 年)に完成した P2、P3 実験室を完備した新研究棟の下で本格的な研究に着手したが、現在総力をあげて開発しようとしているのはインターロイキン 4(IL4)と名付けられた生体防御機構において重要な役割を担っている生理活性蛋白である。この物質は京都大学医学部の本庶教授によって IgG<sub>1</sub> 抗体誘導因子として同定され、その遺伝子が最初にクローニングされた」。さらには、「われわれはすでに動物細胞(チャイニーズハムスター卵巣細胞)の遺伝子組換えによりヒト IL4 の大量生産方法を確立した」とも記されている。この後 IL4 についてはプレスリリース等での報告は見当たらない。但し、本庶教授は、ヘキストジャパンが 1980 年に創設した、免疫学の分野で国際的に優れた業績を上げた科学者に贈られるペーリ

ング・北里賞を、1992 年に、「リンパ球の分化、増殖およびグロブリン産生の分子機構」というテーマで受賞している。これは、IL4 及びインターロイキン 5 (IL5) の遺伝子を世界に先駆けて発見し、その役割について遺伝子レベルで解明したことによるものであった。なお、小野薬品は本庶教授と、以前からプロスタグランジンの研究で付き合いがあった京都大学医学部医化学研究室早石修教授の後任教授であった。すなわち、かなり以前からこの研究室と小野薬品は長期にわたり密接なつながりがあったということになる。

この後、小野薬品のバイオ医薬品関連のトピックスとして代わりに登場したのが、PD-1 分子の遺伝子クローニングについてである。これは、小野薬品の PD-1 抗体 Opdivo (nivolumab) につながる話である。表 2 に小野薬品における PD-1 抗体医薬品研究開発の経緯を整理した。PD-1 (Programmed Cell Death-1, CD279) は、T 細胞の細胞死誘導で発現が亢進される遺伝子産物として 1992 年京都大学本庶らが発見した [原泰史 & 長岡貞男, 2016]。PD-1 自体は意図して発見しようとしたものではなく、偶然の発見であった [本庶佑, 2016]。その構造から機能はある程度推測できた部分もあったが、詳しい正体を突き止めるために PD-1 の遺伝子ノックアウトマウスを作り検討を試みた。その成果が見えてきたのは 1996 年頃で、免疫反応が亢進していることが分かってきた [本庶佑, 2016]。PD-1 は細胞表面の受容体の構造であることがわかっていたため、次にその受容体に結合するリガンドを探した [本庶佑, 2016]。自分たちで探してもなかなかうまく行かず、米国のベンチャー企業である Genetics Institute 社と共同研究したところ、Genetics Institute 社が別途共同研究をしていたハーバード大学が保有していたリソースを調べた結果、PD-1 と結合するリガンドが見つかり 2000 年に発表した [本庶佑, 2016]。そのリガンドが発現している細胞を調べて行くと、PD-1 は免疫反応の負の制御をしている可能性が見えてきた。そこで PD-1 の応用として腫瘍の制御を考え、実験を重ねていった [本庶佑, 2016]。まずは先にも説明した PD-1 のノックアウトマウスに腫瘍を移植し、ガン細胞の増殖を見たところ、増殖が遅いことが示唆された。次に PD-1 のシグナルを阻害する抗体を使った実験を考え、PD-1 のリガンドの抗体である PD-L1 抗体の作製に成功し、腫瘍の増殖抑制を確認し 2002 年に発表した [原泰史 & 長岡貞男, 2016] [本庶佑, 2016]。さらにガン細胞上の PD-1 リガンドがリンパ球系の活性化を抑制しガン細胞の増殖をもたらししていると考え、このリガンドを発現しているガン細胞で PD-L1 抗体の効果を調べた結果、ガン細胞の増殖を抑制した [本庶佑, 2016]。

ここに至り、本庶は PD-1 抗体の抗ガン剤としての可能性を考えて、本庶研究室と以前から付き合いがあった小野薬品と共同で特許化を行った [原泰史 & 長岡貞男, 2016] [本庶佑, 2016]。本庶は小野薬品に抗ガン剤としての開発を依頼したが、当時同社はバイオ医薬品のもの作り及び抗ガン剤の臨床開発経験がなかったことからハイリスクな研究開発に尻込みをした。そこでリスク分散のために同社は 2002 年に国内の大手製薬企業 10 数社に共同研究の声をかけ、また一部米国の製薬会社の日本法人にも声をかけたが、断られた [本庶佑, 2016]。

紆余曲折を経て、小野薬品は 2005 年に米国のベンチャー企業で抗体のヒト化技術を保有しており、かつ既に PD-1 と類似の CTLA4 抗体の研究開発の経験を持っていた Medarex 社とヒト化抗体作りについて共同開発できることとなり、京都大学と 3 者で PD-1 抗体の研究開発を実施するに至った。こうして Medarex 社により PD-1 抗体の完全ヒト化抗体が作製され、2005 年に特許出願された。2006 年には、PD-1 抗体について Investigation New Drug (IND) 申請が米国 FDA により承認され、米国での固形ガンを対象とした第 I 相試験が開始された。一方日本では 2008 年に固形ガンを対象とした第 I 相試験が開始された [本庶佑, 2016]。

しかしここで 2009 年に Medarex 社が BMS 社に買収されると言う本庶らが予期せぬことが起こった。これにより BMS 社は PD-1 抗体を北米で開発・商業化する権利を得た [原泰史 & 長岡貞男, 2016]。本庶は BMS 社が PD-1 抗体の研究開発に乗り出したことを「PD-1 抗体の開発にとって幸運なこと」と表現し、その後「臨床開発は急速に進んだ」と回顧している [本庶佑, 2016]。実際、BMS 社は海外での臨床開発を精力的に実施した。2014 年には小野薬品が PD-1 抗体に関して、日本で根治切除不能な悪性黒色腫を対象に製造販売承認を取得し、同年米国でも同様の疾患を対象に承認を得、2015 年には欧州でも承認を得るに至った [原泰史 & 長岡貞男, 2016]。

以下、表 2 に小野薬品における PD-1 抗体医薬品研究開発の経緯をまとめた。また表 3 に、小野薬品におけるバイオ医薬品関連での主な提携及び買収事例を時系列的に整理した。

表 2. 小野薬品における PD-1 抗体医薬品研究開発の経緯

西暦年	事項
1992 年	京都大学本庶研究室により PD-1 分子が発見された。
1992 年 6 月 5 日	京都大学本庶教授が、長年の共同研究相手であった小野薬品に声をかけ特許共同出願を実施(特願平 5-336973:発明名称「プログラムされた細胞死に関連した新規なポリペプチドおよびそれをコードする DNA」)。
1994 年	京都大学本庶研究室が PD-1 遺伝子構造の解析結果の論文発表を実施した。
1996 年	京都大学本庶研究室の大学院生西村泰行氏(当時)が PD-1 ノックアウトマウスを作製、PD-1 の機能探索した結果、PD-1 欠失により自己免疫病が起こることを確認した。
1999 年	京都大学本庶研究室により PD-1 が免疫のブレーキ役を果たしていることがわかった。
2000 年	京都大学本庶教授は小野薬品と自己免疫疾患治療剤のスクリーニング方法に関する再表 02/039813「PD-1 欠損マウスおよびその用途」特許を共同出願した。
2002 年	京都大学本庶研究室が PD-1 抗体によるガン免疫療法の原理を解明した。しかし小野薬品はガン治療薬の開発経験がなく、ヒト型抗体を作る技術も保有していなかった。
2002 年 7 月	京都大学本庶教授は武田薬品と抗ガン剤のスクリーニング方法に関する特開 2004-033137 を共同出願した。
2002 年	小野薬品はガン免疫療法剤の共同開発相手を求めて国内外の製薬会社等 13 社を 1 年かけて訪問したがそのほとんどから断られた。
2005 年	公開された特許を見て、ヒト型抗体技術(UltiMab)を保有する米国バイオベンチャー Medarex 社が小野薬品にアプローチし共同開発を開始した。
2005 年 5 月	Medarex 社と小野薬品は、特願 2006-128058「ProgrammedDeath1 (PD-1) に対するヒトモノクローナル抗体および抗 PD-1 抗体単独または他の免疫療法と併用したガン治療方法」を共同出願した。



表 2. 小野薬品における PD-1 抗体医薬品研究開発の経緯(続)

西暦年	事項
2005 年末	Medarex 社のヒト抗体作製技術を用いて、ヒト型 PD-1 抗体が完成された。
2006 年 8 月	完全ヒトモノクローナル IgG4 抗体 (Nivolumab、Opdivo) に関する臨床試験実施を認める IND (Investigational New Drug) 申請が米国 FDA により承認された。
2006 年	Opdivo が米国で固形ガンを対象に第 I 相試験を開始した (CA209001 試験)。
2008 年	Opdivo が日本で固形ガンを対象に第 I 相試験を開始した (ONO-4538-01 試験)。
2009 年 7 月	Medarex 社が BMS 社に買収された。Opdivo に関する権利については BMS 社が北米での開発・商業化権を得た。
2011 年	Opdivo に関し、日本国内での悪性黒色腫を対象とした第 II 相臨床試験を開始した (ONO-4538-02 試験)。
2013 年 6 月	日本で悪性黒色腫 (Stage III、IV) に関しオーファンドラッグ指定を受けた。
2013 年 12 月	小野薬品が悪性黒色腫を対象疾患として、Opdivo の日本での製造販売承認申請を実施した。
2014 年 5 月	Opdivo に関し、米国で FDA よりホジキンリンパ腫で Breakthrough Therapy に指定された。
2014 年 7 月	Opdivo に関し、日本で厚生労働省により根治切除不能な悪性黒色腫を対象疾患にして、製造販売承認を取得した。
2014 年 9 月	Opdivo に関し、米国で FDA より悪性黒色腫で Breakthrough Therapy に指定された。

表 3. 小野薬品におけるバイオ医薬品関連での主な提携及び買収事例

西暦年	対象企業	対象企業概要	提携条件または買収金額	狙いと効果
1990 年	Telios	米国バイオベンチャー	ライセンス料は 5 億円弱	ペプチド角膜損傷治療薬を導入
1994 年	Genetics Institute	米国バイオベンチャー		新規遺伝子の探索共同研究 (分泌蛋白ライブラリー作製)
1996 年	京都大学大学院医学研究科	国内アカデミア		ヒトの分泌蛋白遺伝子を大規模にクローン化、医薬候補のスクリーニング
2005 年	京都大学大学院医学研究科	国内アカデミア	寄付講座の開設契約締結: 5 年間で 2.5 億円	免疫ゲノム医学講座に本庶佑氏就任
2011 年	オンコセラピー・サイエンス	国内バイオベンチャー	契約締結	ガン治療用ペプチドワクチン (グリピカン 3 等) に関するライセンス契約
2012 年	Scil Proteins	ドイツバイオベンチャー	契約締結	創薬標的に結合する Affilin を用いた創薬
2014 年	Merus	オランダバイオベンチャー		自己免疫疾患治療薬候補となる二重特異性抗体を共同で創製
2016 年	IDAC セラノステイクス	国内バイオベンチャー		ガン治療用ヒト化抗 CD4 抗体「IT1208」の独占的評価ならびにライセンス交渉権

表 3. 小野薬品におけるバイオ医薬品関連での主な提携及び買収事例(続)

西暦年	対象企業	対象企業概要	提携条件または買収金額	狙いと効果
2016 年	Celyad	ベルギーバイオベンチャー	契約一時金 12.5 億円等	ナチュラルキラー細胞受容体 NKG2D を用いた他家 CAR-T 細胞 NKR-2 の日本、韓国、台湾での開発・商業化権利取得
2016 年	Ligand	米国バイオベンチャー		遺伝子改変動物 OmniRat、OmniMouse、OmniFlic を使用して完全ヒト型の単一特異性または二重特異性抗体を創製
2017 年	Numab Therapeutics	スイスバイオベンチャー	契約一時金及びマイルストーン等最大 2 億 5800 万スイスフラン	ガン免疫領域において多重特異性抗体創製
2017 年	Neurimmune	スイスバイオベンチャー		抗体創出技術 (Reverse Translational Medicine) で神経変性疾患領域治療薬創製

### 3.5 武田薬品

武田薬品工業については、武田薬品工業自身が編纂した『武田二百年史』[武田二百年史編纂委員会, 1983]、『武田薬品工業 200 年の秘密—“世界のタケダ”へダッシュする』[鶴時靖夫, 1982]、長岡貞男編著の『新薬創製』[高田直樹 & 河部秀男, 2016]に加えて同社のウェブサイト情報や新聞情報も参照しながら説明する。第 2 章でも説明したが、大阪の道修町には 124 の業者が集合し、株仲間が結成され、医薬品の流通上重要な役割を果たした。この当時の薬種問屋を起源とする現在の大手製薬企業として武田薬品も 1781 年に仲買から薬種仲買商店として独立設立された。その後 1871 年には洋薬の輸入を開始した。1895 年には大阪に自社専属工場を設立し、製薬事業を開始した。1914 年には武田研究部を設立し、研究活動を開始した。1925 年には株式会社武田長兵衛商店を設立し、1943 年には武田薬品工業に改称した。1944 年終戦の 1 年前には、日本のビタミンの専門家によりビタミン B1 連合打合会が発足され国家的規模で研究が開始された。

戦後もビタミン B1 研究の重要性は変わらず、1947 年にはビタミン B1 特別委員会が再編成された。そしてビタミン B1 の生体内酸化について、合成化学研究以外の化学的研究が開始された。その結果、武田薬品はビタミン B1 製造の前半に関わるチオチアミンを得ることに成功した。チオチアミンからイオウを脱離させ、これがビタミン B1 の新しい製法となった。その後 1954 年に、この研究の延長線上で、ビタミン B1 とニンニク成分のアリシンが結合したアリチアミンの誘導体であるプロスルチアミンがアリナミンとして上市され、ビタミンメーカーの礎が築かれた。まだ日本人で脚気が多かった戦後 10 数年以降、アリナミンとその類似品のお陰で、脚気は激減した。戦後のビタミン研究とその製品化の流れ以外にも、抗生物質研究とその製品化の動きもあった。Fleming, A.



によるペニシリンの発見の発表(1929 年)を受けて、1944 年にはペニシリン研究委員会が日本で組織され、武田薬品もこれに加わった。1946 年には厚生省(当時)が日本ペニシリン協会を設立し、武田薬品もこの頃から抗生物質の生産研究に邁進していった。タンク培養法でのペニシリン生産菌の大量培養法が米国からもたらされ、武田薬品以外の会社も大量培養法の研究に精力的に取り組んだ。こうして、武田薬品では1948 年にペニシリン生産を開始した。1950 年にはペニシリンを自給できる国として英米に次いで日本が加わるほどに成長していた。その後 1955 年以降、抗生物質の研究としては主として放線菌の生産物の探索が続けられた。細菌感染症治療薬としてではなく、抗腫瘍活性に着目した抗ガン剤を志向しての研究であった。クロモマイシンが土壌から見出され、臨床試験も 1958 年から開始され、1961 年にトヨマイシンと言う名称で製品化されるに至った。また抗結核剤としてのジヒドロストレプトマイシンは、武田薬品の発酵生産技術の賜物であり、従来の米国 Merck 社の特許に抵触しない、苦勞して独自発見した放線菌を用いた直接発酵生産方法によるものであった。1958 年に販売を開始したが、結核患者数の激減と共に、1971 年に製造を終了している。

1965 年以降の日本では、技術革新と国際化の流れが進展していった。武田薬品でも 1973 年に中央研究所内に医薬研究所が設立され、関連研究者を集中した組織的な研究が開始された。1976 年当時には研究開発の目標分野として、感染症、中枢神経疾患、成人病、ガン、免疫の分野を選定していた。この中でも成果をあげたのは、新抗生物質として登場していたセファロスポリンであった。武田薬品では 1970 年に Ciba-Geigy 社(現、Novartis)と半合成セファロスポリンに関して、研究実施の原料供給を受けるための共同研究を開始した。その甲斐あって武田薬品が見出した化合物(SCE-129)について、改めて Ciba-Geigy 社は興味を示し、共同で前臨床試験を実施した。こうして抗緑膿菌性を持つタケスリンの創製に成功し、1981 年に上市した。このような世界の大手製薬と日本企業の連携は、この時代以降現在に至るまで、成功のための典型的な方法ともいえる。ところで、タケスリンの研究開発を進める一方、広域セファロスポリンの開発を目標に化学修飾の手法で研究を展開した。様々な検討の結果、1975 年に SCE-963(CTM)を候補化合物として選定した。検討の結果、この薬剤はより広い細菌に対する抗菌効果を示すことがわかり、日本チバガイギーと共に、1980 年に厚生省(当時)から製造承認を得るに至り、先のタケスリンと同じ 1981 年にパンスポリンと言う名称で国内販売を開始した。パンスポリンは武田薬品の下位拠点を通じて臨床試験が進められ、米国、西ドイツ、フランス等で上市に至り、国際的に通用する新製品が誕生した。このパンスポリンは第 2 世代の抗生物質の位置付けであり、武田薬品は世界の抗生物質開発競争に、第 2 世代の研究開発から加わったと見ることができる。

1980 年代以降 2000 年代までは、武田薬品は他の国内大手製薬会社同様、生活習慣病治療薬の研究開発に邁進している。後述するバイオ医薬品の研究開発も 1980 年代から開始しており、後述するインターフェロンやインターロイキンといった一部の製品化には成功するものの、その後 1989 年にバイオチームを解散した(日経バイオテク記事<sup>※3-1</sup>)と言う状況で、化学合成低分子医薬品の方に注力していった。1989 年には

前立腺ガン治療薬であるリュープリンを米国で上市、1992年には日本で上市した。リュープリンは、1971年に Schally, A.W. (1977年ノーベル医学生理学賞受賞)らが構造を解明した黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)の誘導体であるリュープロレリン酢酸塩をマイクロカプセル化した注射用徐放性製剤である。本製品は、世界初のドラッグデリバリーシステム(DDS)による注射用徐放性製剤である。また、胃酸産生抑制剤をプロトンポンプ阻害のメカニズムから開発した、消化性潰瘍治療剤であるLansoprazoleをタケプロン等の名称で発売した。1995年に米国FDAで承認されている。また、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤である糖尿病食後過血糖改善剤ベイスンを1994年に国内で販売を開始した。さらに、アンジオテンシンII受容体拮抗のメカニズムで、高血圧剤プロプレスが1999年に日本で上市された。最後に、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )と言う転写因子のアゴニスト(作動薬)として作用するとされているインスリン抵抗性糖尿病治療剤アクトスが、1999年に国内と米国で発売された。このように武田薬品は生活習慣病治療薬を次々に上市していった。

一方、1970年代後半から、欧米を中心にバイオテクノロジーを活用した医薬品創製の動きが活発化していった。日本の製薬会社、特に武田薬品もこの動きに追随していった。武田薬品では分子生物学の活用研究については、核酸の研究からスタートした[武田二百年史編纂委員会, 1983]。低分子医薬品としての制ガン剤の探索において、『武田二百年史』では「核酸代謝の抑止をねらう核酸アナログの研究、核酸合成制御の見地からその合成前駆体ヌクレオチドの研究、核酸の酵素分解法によるイノシン酸製造技術の開発、その副産物ヌクレオチドのニコリン開発への応用」等成果を収めているとし、また、「これらの研究を通じて蓄積された核酸に関する知識と経験とは、その後、進められたがん原性遺伝子の分子生物学的研究に引き継がれ、さらに、昨今急速に発展し始めたバイオテクノロジーへ有形無形に寄与している」とも述べている[武田二百年史編纂委員会, 1983]。

しかし武田薬品の当初の動きはインターフェロンに対する取り組みを例に考えても、東レや住友化学に比べると遅れていた。そういった状況下、表4に武田薬品におけるバイオ医薬品関連での主な提携及び買収事例、について示したが、遅ればせながら、武田薬品は1981年にRoche社と遺伝子組換え技術を用いたインターフェロンの企業化で提携した。Roche社の遺伝子工学関連の研究は、スイス・バーゼルの免疫学研究所と米国ニュージャージーにあるRoche分子生物学研究所で進めており、1980年にインターフェロンの大量生産技術を確立している。Roche社自身もGenentech社から技術導入したもので、Roche社は1981年1月からインターフェロン $\alpha$ について臨床試験を開始している。この提携は、Roche社によるインターフェロンの日本での企業化におけるパートナーとして武田薬品を選定したと言う形となっている。日本国内には既にRoche社の日本法人である日本ロシュが存在していたため、日本ロシュが親会社から技術導入し、日本ロシュが武田薬品と共同で企業化することとなっていた。この際に、Roche社が日本企業の中で武田薬品をパートナーに選定したのは、インターフェロンの製造に必要な発酵生産技術に関して、武田薬品が世界でも有数の水準にあると見たためではないかとされている。武田薬品側もそれまでに深耕してきた生物工学

の研究レベルを飛躍させる可能性があると思います、提携に応じたとされている。と言うのも、武田薬品は 1981 年に遺伝子組換え封じ込めレベル P3 の実験設備を保有し、中央研究所に生物工学研究所を発足させ、それまでに分散していた研究体制を一本化し強化を図っていた。また武田薬品はインターフェロン  $\alpha$ -2a での経験をもとに独自に IL2 についても取り組んだ。1983 年より研究開発を開始し、遺伝子組換え IL2 の高度量産化技術を確立し、1984 年より大阪大学微生物病研究所田口教授を中心に臨床試験(第 I 相)を開始した。

実際に 2000 年までに武田薬品がバイオ医薬品の研究開発で得られた成果としては、1988 年に注射用乾燥インターフェロン  $\alpha$ -2a(組換え型)[キャンフェロン A]上市、そして 1992 年に IL2[セルモロイキン(遺伝子組換え)、セロイク]上市が挙げられる。しかし、キャンフェロン A は 2018 年の時点では最早販売されていない。

表 4 の通り、武田薬品では特に 2000 年以降、一時中断していたバイオ医薬品の研究開発に意欲を示し、自社内での取り組みに加えて、オープンイノベーションでの外部技術の取り込みに注力するように路線変更を行った。その結果、2008 年に M&A を行った米国バイオベンチャーである Millennium Pharmaceuticals 社を中心に抗体医薬品の研究開発が活発となり、2 つの抗ガン抗体医薬品、すなわちヒト EGF 受容体抗体 (Vectibix、panitumumab) 及び MMAE 修飾キメラ型 CD30 抗体 (Adcetris、brentuximab vedotin) の上市に成功している。ヒト EGF 受容体抗体は米国 2006 年、欧州 2007 年、日本 2010 年、MMAE 修飾キメラ型 CD30 抗体は米国 2011 年、欧州 2012 年、日本 2014 年に承認を受け、上市している。

表 4. 武田薬品におけるバイオ医薬品関連での主な提携及び買収事例

西暦年	対象企業	対象企業概要	提携条件または買収金額	狙いと効果
1981 年	Roche (日本ロシュ)	欧州の大手製薬企業	武田が 5 億円、日本ロシュが 10 億円の製造設備投資	Roche 社によるインターフェロンの日本での企業化におけるパートナー
1986 年	Liposome	バイオベンチャー		IL2 の徐放化製剤目指した技術導入
1987 年	味の素	大手食品企業		IL2 のライセンスイン
1995 年	SKB	バイオベンチャー		cDNA データベースの活用
2002 年	HGSHUMAN GENOME SCIENCES	米国有力バイオベンチャー		TRAIL receptor-1 抗体の日本での開発・販売
2003 年	キリンビール	大手ビールメーカー		ヒト抗体産生技術のライセンス
2005 年	Arius Research	カナダバイオベンチャー		抗ガン抗体 FunctionFIRST 技術
2006 年	XOMA	米国バイオベンチャー		抗体医薬の探索・開発・製造で提携
2007 年	BioWa	協和発酵子会社		抗体活性増強技術の使用
2007 年	Archemix	バイオベンチャー		アプタマー医薬 3 種の共同開発

表 4. 武田薬品におけるバイオ医薬品関連での主な提携及び買収事例（続）

西暦年	対象企業	対象企業概要	提携条件または買収金額	狙いと効果
2007 年	Paradigm Therapeutics	英国バイオベンチャー	非公表	遺伝子組換え基盤技術獲得
2008 年	アムジェン・ジャパン	Amgen 社の日本法人	買収:900 億円	申請段階のガン治療薬（結腸・直腸ガン）獲得
2008 年	Millennium Pharmaceuticals	米国有力バイオベンチャー	買収:9,300 億円	抗ガン剤及び複数の有力開発品獲得
2008 年	Alnylam	米国バイオベンチャー	契約一時金として 10,000 万米ドル、技術移転料として総額 5,000 万米ドル等	RNAi 医薬にかかるプラットフォーム技術
2011 年	Samyang	韓国総合化学メーカー		RNAi 医薬の DDS 技術
2012 年	Envoy	米国バイオベンチャー	買収:1 億 4,000 万米ドル	生体内の特定の細胞型において作られたタンパク質を同定することが可能
2014 年	Trianni	米国バイオベンチャー		完全ヒト抗体作製マウス技術
2014 年	MacroGenics	米国バイオベンチャー	契約一時金 1,500 万米ドル等	抗体様分子 Dual-Affinity Re-Targeting 技術による自己免疫疾患治療薬への適用
2015 年	ImmunoGen	米国バイオベンチャー	契約一時金 2,000 万米ドル等	抗体-薬物複合体技術の独占的使用権
2015 年	京都大学 iPS 細胞研究所	国内アカデミア	10 年間で 200 億円の提携費用及び 120 億円以上に相当する研究支援	iPS 細胞研究に関する 10 年間の共同研究契約締結（心不全、糖尿病等）
2016 年	Mersana Therapeutics	米国バイオベンチャー	契約一時金 4,000 万米ドル等	Fleximer® 抗体薬物複合体の基盤技術
2016 年	Affilogic	フランスバイオベンチャー		高活性の抗体模倣薬 Nanofitin の中枢神経系疾患治療薬への適用
2016 年	Crescendo Biologics	英国バイオベンチャー	契約一時金等 3,600 万米ドル等	低分子化抗体 Humabody 技術の抗ガン剤への適用
2017 年	Maverick Therapeutics	米国バイオベンチャー	1 億 2,500 万米ドル	T 細胞誘導療法の基盤技術開発
2017 年	GammaDelta Therapeutics	英国バイオベンチャー		組織常在型ガンマ・デルタ T 細胞技術
2017 年	Molecular Templates	米国バイオベンチャー		抗体と結合させる次世代の抗毒素技術
2017 年	ノイルイミュン・バイオテック	国内バイオベンチャー		次世代型 CAR-T 細胞療法技術

### 3.6 本章のまとめ

本章では日米バイオ医薬品企業に関する事例研究を取り上げ、米国企業としては、元々バイオベンチャーであり、現在ではトップクラスの製薬企業になった Genentech 社

及び Amgen 社、日本企業としては、中外製薬、小野薬品、及び武田薬品を取り上げ、それぞれの医薬品企業としての歴史を記述した。表 5 に日本の 3 つの製薬会社のまとめを行った。これらの会社は日米のバイオ医薬品産業を考える上で特徴ある会社で、本研究を行う上で重要であることから、本章で取り上げた。

この後の章では、日本の 3 つの製薬会社については、各社のバイオ医薬品の研究開発の事例を基に、さらに深掘して検討を行うこととする。

表 5. 日本の 3 つの製薬会社:まとめ

中外製薬	戦後グルクロン酸誘導体(グロンサン)の成功に続き免疫賦活剤(ピンバニール)で名を馳せ、バイオ医薬品の研究開発に進んだ研究開発に注力する中堅製薬。各数100億円を売り上げた2品目(EPO・G-CSF)を上市後、大阪大学と可溶性IL6受容体抗体の研究開発に邁進。2002年に世界トップクラスのRoche社傘下入りした。同じグループのGenentech社を含め日米欧3社連合を形成し、日本ではバイオ医薬品に関して多くの実績を残している。
小野薬品	プロスタグランジン関連医薬品では世界トップクラスで、研究開発に注力する中堅製薬。IL4のバイオ医薬化を目指したが、その後深いつながりを持つ京都大学とPD-1抗体の研究開発に着手。米国のMedarex社、そして世界トップクラスのBMS社との共同開発でPD-1抗体を抗ガン剤として上市に成功した。
武田薬品	大阪道修町の老舗で現在日本トップの製薬会社。戦後ビタミンB1誘導体(アリナミン)の成功に続き抗生物質、生活習慣病薬でも世界有数の低分子医薬品を自社で研究開発し上市した。バイオ医薬品でもインターフェロン $\alpha$ 、IL2と上市後、一旦離れたが、2000年代半ばからアライアンス攻勢をかけ、2008年買収した米国Millennium社を拠点に抗体医薬品2品目の上市に成功した。

#### 【注(第 3 章)】

※3-1. 日経バイオテク(2011 年 1 月 12 日) p.13 の、『シリーズ、バイオ再参入(3)「89年のバイオチーム解散は根拠なき楽観が原因だった」、武田薬品長谷川社長インタビュー(前)』記事によれば、武田薬品社長へのインタビューで、「1989 年のバイオチーム解散は根拠なき楽観が原因だった」としている。また、「1990 年代に化学合成低分子医薬である国際戦略製品 4 品目商品(「タケプロン」「アクトス」「プロブレス」「リュープロン」)が国内外で商業化した。(隆々とした売り上げを誇る生活習慣病薬に比べ)バイオ医薬はまだ未熟な段階にあると、1989 年にバイオチームを解散してしまった」と記載がある。

## 第4章 先行研究レビュー

### 4.1 バイオ医薬品の技術経営的特性

バイオ医薬品の技術経営的視点での特性分析に関する先行研究として重要なものとして、Pisano, G.P. のバイオテクノロジー産業に関する研究が挙げられる [Pisano, 2006] [Pisano, 2008]。Pisano は、「バイオテクノロジー産業はサイエンスとビジネスが密接不可分の関係にある、サイエンスに基礎を置いたビジネスであり、このような産業はこれまでにあまり例がなかった。また、サイエンスの世界の特徴である、常について回る重度の不確実性があり、将来の予測は途方もなく困難である。複雑性と学際性、及び変化のスピードの速さと積み重ね型の性格がある」とした。さらに「解決すべき経済上・組織上の課題としては、リスク管理、すり合わせ産業であること、及び学習がある」と指摘した。

中外製薬の田中は、日本のバイオ医薬品研究開発が遅れた理由として、日本製薬工業協会バイオ医薬品委員会の見解として2014年2月の以下の報告を引用した [田中裕, 2014]。

「■80年代: サイトカイン等のバイオ医薬品の研究開発は日本も欧米と互角でいくつかの製品を上市したが、特許等の問題から国内販売にとどまった。

■90年代: 世界的な医薬品開発のトレンドが生活習慣病薬となる中、欧米と同様に国内大手は資源をその研究開発に集中すると同時に、先の見えないバイオではなく、それらの大型商品の海外販路拡大へ投資することを選択した。

■その間、バイオベンチャーがバイオ医薬品の研究開発、技術開発を粘り強く進め、90年代後半に次なるバイオ医薬品の主流となる抗体医薬品の実用化に至った。

■日本においては有力な生活習慣病薬を持たない、協和発酵キリンや中外製薬がバイオ医薬品の技術開発や研究開発を継続して、日本発の抗体医薬の開発に成功した。

■2000 年前後、欧米大手はバイオの技術やシーズを買収しバイオ医薬品のパイプライン拡充を図ったが、国内大手はそのスピードに追いつかず遅れをとった。」

また日経 BP 社の宮田は1999年の時点で、「1973年から始まったニューバイオの第一次競争に関して日本は敗戦した」と述べている [宮田満, 1999]。その根拠として、「1) 日本ではオリジナルな物質特許を取得できている製品は数少なく、ほとんどが欧米からの導入品であること、2) バイオ関連企業での雇用者数を日米間で比較すると、日本はかなり劣っていると言うこと、3) 日本の研究基盤が弱いこと」としている。その例としてヒト・ゲノム計画への国の投資額を挙げており、「米国では年間 300 億円程度で、日本は各省庁がばらばらに投資しているために、280 億円程を合計額で投資しているにも関わらず実効性がない」としている。これらの敗因については、「①あまりにも製造技術に拘泥しすぎたこと、②特許を軽視したこと、③政府頼みの研究開発等」を挙げている。②については、「戦後日本で抗生物質の研究開発を行った際には物質特許と言う概念がなかったことから、このような特許軽視のスタンスとなった」と分析している。③については、「企業側が自社のエース社員を出さず、人材教育的に使う等無駄が多す



ぎた」としている。また重要なこととして、「企業側は非独占的なライセンスしか得られない可能性がある」と指摘している。

通産産業省(当時)の Tanaka,M.は、1980 年代の日本のバイオテクノロジーの特徴を日本人の視点で分析し、「日本はかなりのノウハウを有する発酵や酵素に強みがあり、新しいバイオテクノロジーにつなげていること」、「国としても必要な新しい制度については、国としても留意して行く」とした [Tanaka, 1985]。

Lim,L.P.L.らは、バイオテクノロジーを用いた医薬品の研究開発のイノベーションの進行は、従来の低分子医薬品の研究開発のイノベーションの進め方では説明ができず、バイオ医薬品の開発に際して、プロダクト・イノベーションとプロセス・イノベーションが互いに連関しながら、当初の目標も変化させながら新しい開発サイクルを誘引しつつ進んでいるとした [Lim, et al., 2006]。片岡は従来の低分子医薬品とバイオ医薬品を比較し、前者が小さなパーツを組み合わせて出来上がる組立型技術であるのに対して、後者は無数の物質を含む生物材料の中から医薬品たり得る物質を取り出す抽出型技術であるとしている [片岡之郎, 2010]。また藤本隆宏・安本雅典は、成功する製品開発について産業間を比較することで分析した [藤本隆宏 & 安本雅典, 2000]。自動車、テレビ、エレクトロニクス製品、合成樹脂、ビール、医薬品等での分析で、バイオ医薬品については言及していないが、従来の低分子医薬品について、狙った成果(製品機能)をもたらず製品設計を見つけにくいという意味での「原因不確実性」、所与の製品設計(製品構造)がもたらず結果の全貌を予測しにくいという意味での「結果不確実性」と言う 2 軸に注目し、「医薬品は原因不確実性及び結果不確実性が共に高い」とした。Darby & Zucker は、医薬品やバイオ関連での、基礎研究からの産業分野に対するスピルオーバー効果を指摘している。Darby & Zucker は、「彼らの言うスター研究者やバイオ関連の大学学部の数が多い地域であるほど、バイオ関連の新規企業の誕生が多いこと」を指摘している [Darby & Zucker, LG, 1996]。

#### 4.2 バイオ医薬品研究開発戦略

菰田はバイオテクノロジーの研究開発戦略を論じている [菰田文男, 2006]。そこではまず生物学(バイオテクノロジー)研究の特質を 3 つに整理しており、「①生物学が物理、化学、情報技術と融合してきていること、②複雑性、③価値と倫理問題」を挙げている。①については、2000 年代初頭に話題になったゲノム研究を例に挙げつつ、学術論文データベース(JOIS)で分析することにより、「生物学が、物理学、化学、及び情報技術との組合せの論文数で、1987-1988 年時よりも 2003-2004 年時の方が増加している」ことを示している。②の複雑性については、「物理や化学と比べると生物と言うシステムは変数、あるいは要素の数や種類があまりにも多い」と指摘している。「物理がクォーク、電子、原子核、化学が原子、分子、高分子が階層の要素と考えると、生物は DNA、細胞内器官、細胞、器官、神経系・免疫系・内分泌系、中枢神経系・脳、個体、種、生態系と挙げられ、その上位には人工物として社会、技術・文化、人工知能である」としている。さらに、「生物は生き物であり、均質性が欠如しており、再現性も乏しい」と

指摘している。最後に③については、「生物学は人間の身体を扱うことから、倫理的問題や価値規範の問題とも関係してくる。ヒト用の医薬品の試験を行う場合は、最終的にヒトでの試験となり、候補物質の毒性の問題は完全には回避できない問題だ」と指摘している。以上を踏まえて菰田は、バイオテクノロジー研究戦略について以下のように述べている。まず 1998 年の時点で、理学の中での生物学の比率を見て「日本には生物学の研究者が少ない」ことを指摘している。また生物学・薬学の修士・博士学位取得者数が、米国と比べて日本は四分の一程度であり問題視している。その上で、「バイオテクノロジーの全体像を的確に描き、その全体的な枠組みの中で、個々の問題点や特質を位置付けて理解することが、トータルな観点に立ったバイオ政策や戦略の提起を可能にする」としている。

一方、バイオ医薬品ではなく医薬品全般、特に低分子医薬品を意識して、池島は製薬企業の研究開発マネジメントに関して、セレンディピティへの対応を重視している[池島政広, 1999]。セレンディピティとは偶然に幸運な予想外の発見をすることを言う。Fleming, A.によるペニシリンの発見がセレンディピティについて説明する際によく引用されるが、培養中のブドウ球菌の培養プレートに偶然ペニシリンを産生する青カビが混入したと言うものである。医薬品の研究開発においてペニシリン以外にも数多くのセレンディピティによる新薬の発見の例が挙げられている。例えば先述の武田薬品のリュープリンの場合もそうで、LH-RH 誘導体の合成研究は何百万通りも存在する組合せの中からの高活性体の探索であり困難を極めた。しかし、幸運にもセレンディピティに遭遇し画期的な医薬品の創出につながった[高田直樹 & 河部秀男, 2016]。具体的には第 1 の幸運として、入社間もない研究者が間違った合成化合物を作ったことが挙げられる。偶然にもこの化合物が偶々高活性体であった。第 2 の幸運としては、これもまた入社間もない若手研究者による失敗に起因している。この研究者は合成するために用いたアミノ酸試薬を L 体と思い込んで使用したが、実際は L 体と D 対のラセミ体であり、この事実を冷静に追求し見極めた武田薬品の研究者が、D 体のアミノ酸を用いて合成し、従来の 70 倍の活性を持ったものができたと言うものである。以上のことを踏まえて池島は、「医薬品の研究開発マネジメントで重要なことは、セレンディピティの特性に対応して、戦略と研究開発との統合メカニズムを作り上げて行くべき」としている。セレンディピティへの対応方法として、挑戦的行動と回避的行動と 2 つに分け、前者では研究開発領域の絞り込み、偶然の発生確率の意識的な向上を図り、必然性の追求を行う。挑戦的行動ではいわゆる画期的な新薬、ピカ新を目指す動きなのに対して、回避的行動では、化学構造が類似の医薬品の研究開発を目指す等の動きである。挑戦的行動では偶然性を高めるためにも、数多くの化合物ライブラリーを保有することが求められる。化合物ライブラリー数については、非常に多い企業では 100 万個を保有しているとされている。また、目的の活性物質か否かを評価するアッセイ系(評価系)が重要となってくる。池島はバイオ医薬品については言及していないが、基本的にバイオ医薬品の場合も低分子医薬品と同様に考えられる。



## 4.3 医薬品産業に適用された組織間関係論

### 4.3.1 医薬品産業と組織間関係論

組織間関係論とは、相互に自律的であり、組織間における直接的かつ間接的な依存関係を持つ組織の結びつきを言う。組織はその周りを取り巻く他組織との関係性なくして存在し得ない。山倉は組織間関係として、企業と銀行、企業と部品メーカー、企業と流通業者に現れる、経営資源、すなわちヒト・モノ・カネ・情報の交換があるとしている [山倉健嗣, 1993] [山倉健嗣, 2007] [朴慶心, 2015]。さらに組織間関係では、上記の取引を超えて、2 つ以上の組織が協力・協働して事業展開等を行う組織間共同行動や、同じ課題に直面した組織間で作られる共同組織も含まれる。組織間関係論のパースペクティブ(視座、視点)としては様々な概念が提示されてきている [山倉健嗣, 1993]。ここでは表 6 に組織間関係論の 7 つのパースペクティブを記した。

なお、本研究のリサーチクエスションである、日本におけるバイオ医薬品への参入容易性及び上市困難性を説明するには、バイオ医薬品を研究開発している製薬会社(組織体)の戦略について考察することが必要になると考えている。参入すること、あるいは製品化・上市する主体はある戦略に基づいている企業(組織体)であり、その組織の内部/外部との関係に注目するためには、組織間関係論を用いた分析が重要と考え、第 10 章以降では組織間関係論の資源依存、協同戦略、制度化、及び学習の 4 つのパースペクティブにフォーカスする。

表 6. 組織間関係論の 7 つのパースペクティブ

パースペクティブ	特徴
資源依存	・何故組織間関係が形成され維持・変化されるのかを説明 ・組織間の非対等的な(依存)関係が何故生まれたのか、それに如何に対応するのもかも解明 ・組織間関係調整メカニズムの解明
組織セット	・組織に焦点、相互に関連する複数の組織(組織セット)との関係を記述・分析
協同戦略	・組織間の競争よりも協同・共生・協力に焦点、環境の圧力に対する組織集団としての行動、組織間の直接・間接の結びつきのタイプを説明
制度化	・組織は制度化された環境に内在する存在。他組織との同調や協調に努める
取引コスト	・取引コストの最小化に焦点を当てて組織間関係を分析
学習	・外部の知識を獲得・学習し、知識を結合、新たな知識や能力を創造
社会ネットワーク	・組織は他組織の中に埋め込まれており、つながりを持つ

組織間関係論の分析枠組み・理論として 7 つのパースペクティブについて具体的に説明する。まず資源依存パースペクティブは Thompson, J.D. によって研究が開始され [Thompson, 1967]、Pfeffer, J. 及び Salancik, G.R. によって体系化された [Pfeffer & Salancik, 1978]。組織の存続のためには外部環境から必要な資源を獲得する必要があり、外部環境との関連なくして存続はできない。そして組織は自らの自律性の保持

のために他組織への依存を回避するとされている。組織セットパースペクティブは Evan, W.M が提唱した [Evan, 1966]。資源依存パースペクティブを補完しているとされる。組織セットとは、「当該組織の視点からとらえられた、それと相互作用している一群の組織」であり、組織内-外の境界に位置する対境担当者に注目している。協同戦略パースペクティブは、Astley, W.G. 及び Fombrun, C.J. により確立され、組織の集合体を単位とし協同、共生、協力に注目している [Astley & Fombrun, C.J., 1983]。また、相互依存、交渉、共生が強調され、異なる価値や利害を持つ組織が如何にして合意を形成するかが重視されている。制度化パースペクティブは Scott, W.R. [Scott, 1987]、及び Powell, W.W. 及び DiMaggio, P.J. により提示された [Powell & DiMaggio, 1991]。組織が制度化された環境に埋め込まれていることを前提としている。当該組織に対して正当性を与える他組織や組織間ネットワーク・組織間フィールドである環境の中で、組織は存続、成長し、その環境との関係の妥当性によって、生存が保証される。取引コストパースペクティブは Coase, R.H. と Williamson, O.E. により提唱され、取引を分析単位とし、取引の不確実性・頻度・投資等によって、市場取引か内部組織のいずれかを選択すると言う考え方を基本としている [Coase, 1937] [Williamson, 1975]。学習パースペクティブは外部の知識を獲得・学習し、知識を結合、新たな知識や能力を創造する考え方である [Yves, 1996]。社会ネットワークパースペクティブは、組織は他組織の中に埋め込まれており、場を持ち、つながりを持っていると言う考え方である。Gulati, R. により指摘されている [Gulati, 1998] [Gulati, 1995]。

また戸田は、2000 年の時点で日本の製薬産業の研究開発における組織間関係の全体像とその変容過程を、歴史的に振り返りながら整理している [戸田順一郎, 2001]。日本の製薬産業の研究開発における組織間関係の特徴としては、他機関との関係が欧米と比べると希薄で自社内での研究指向が高いと、1980 年から 1994 年の論文数を分析し指摘した Cockburn, I. らの分析を引用している [Cockburn & Henderson, R., 1997]。戸田もまた、科学技術研究調査報告を基に、日本の製薬会社の社外支出研究費比率が 1970 年から 1998 年までに増加傾向にあることを指摘しその上で、1990 年代以降の国内製薬企業の組織間関係について、「1) 他企業との関係では、1970 年代半ばから 1980 年代にかけて欧米製薬企業との間における製品・技術導入に関する提携が増加したこと以外には、他企業との共同研究等には熱心でなかった。しかし 1990 年代以降には、基礎研究を含み、川上から川下に至るまで多様な形での研究開発契約が、提携相手が欧米の製薬企業に加えて、バイオベンチャーや海外の大学等とも締結されるようになったこと、及び臨床試験のグローバル化」を指摘している。次に、「2) 大学との関係について、医学部や大学病院と臨床試験を共同で実施は行っているものの、研究開発の川上に当たる基礎研究の共同研究が他産業と比べても多くはない」とも指摘している。最後に「3) 政府機関との関係では、直接的な創薬基礎研究と位置付けられる国家プロジェクトの出現が挙げられる。それまでは政府が積極的に製薬産業の研究開発に直接的な役割を果たしたことがなかっただけに、大きな組織間関係の変化の 1 つではないか」と指摘している。

また夏川らによって、バイオ医薬品産業の創成期における組織間連携について、連携がどのタイミングで行われるのか、そして日本と海外での差があるのかについての検討がなされた [夏川隆資, et al., 2012]。その結果、「1) 医薬品開発企業は最初の開発候補品の物質特許を確保してから連携を活用する、2) 産業全体で見ると連携は論文や特許よりも遅れて現れる、3) 連携の目的は、時間と共にバリューチェーンの上流から下流側に推移する、4) 日本のアカデミアが連携する頻度は低い」ことが示された。

一方、仁平はバイオテクノロジー産業における組織間ネットワークとして、社会ネットパースペクティブに注目し、「他組織による評判の連鎖の形成により、研究開発ネットワークの形成・展開がなされる」とした [仁平晶文, 2005]。社会ネットパースペクティブに着目した理由として、「社会ネットパースペクティブが、組織が置かれている場やネットワークに焦点を当てながら、組織間の直接的な結びつきだけでなく、組織と直接的な結びつきが存在していない他組織との間接的な結びつきを視野に捉えることを可能にするパースペクティブである故」としている。「他組織の評判と組織の評判は連鎖しており、あるバイオ企業の事業展開における研究開発ネットワークの形成と展開を、他組織の評判と組織の評判の連鎖として捉えることができる」としている。

加藤は、中外製薬が世界的な製薬企業 Roche 社と提携した事例において、協同戦略を基本として取り上げ検討した [加藤晃, 2016]。戦略的提携の生成、組織間の協力関係の維持、変動、研究開発の成果、それらを支える仕組みとしての資本市場との組織間関係を対象に分析を試みた。2000 年代初頭、国内の大手製薬企業が生活習慣病分野の医薬品で成功する中、中外製薬はバイオテクノロジーに生き残りを賭けて Roche 社と提携した。Roche 社は中外製薬を傘下に収めた後も中外製薬の上場維持を約束していた。「中外製薬にとっては上場維持によって、適度な緊張と自由度を確保し、Roche 社の期待に応え続けている」としている。「少数株主の存在は、経営の独立性を保つために不可欠であり、IR (Investor Relations) 活動にも力を入れてきた」としている。「資本市場との高質な対話は経営の質を高め、ロシュと中外製薬の関係性を支える仕組みとしても機能している」と分析している。

木川は、医薬品産業における研究開発の組織間関係、特に資源依存パースペクティブを題材に、組織間の調整メカニズムがもたらす産業構造の変容プロセスを考察した [木川大輔, 2017]。特に製薬会社とバイオベンチャー間の組織間関係に注目した。両者は異なる方法において医薬品を研究開発するという意味で、競合であるにも関わらず 20 年以上も相互依存関係を継続してきている。バイオベンチャーが研究開発の研究部分を担い、製薬会社は研究開発の開発部分、すなわち主に臨床試験を担うと言う構図である。組織が資源への依存状態から自律化を図ろうとするメカニズムを調整メカニズムと称し、バイオテクノロジーの出現が医薬品産業にとってどのような技術変化であったのか、各組織間関係の変容プロセスとその背後にある調整メカニズムを考察している。1990 年頃までの第 1 段階では、製薬会社のバイオベンチャーへの依存度はそれほど高くなく、バイオベンチャーは収入の大部分を製薬会社に依存していた。そのためバイオベンチャーは IPO により資金調達し、川下統合を進め自律化を図った。1990 年代～2000 年代前半の第 2 段階では、バイオ医薬品のコストが想定を上回るこ

とがわかり、バイオベンチャーが製薬会社となることを目指す戦略は一般的なものとはなり得なかった。バイオベンチャーは複数の製品開発を進め、収入源を複数の製薬会社に分散したことで、製薬会社とバイオベンチャー間の相互依存関係が継続した。2000年代後半以降の第3段階では、バイオ医薬品の品目数も増加し、製薬会社のバイオ医薬品への依存度も上昇、有力なバイオベンチャーに対する買収案件が増加し、「バイオベンチャーの出口は、M&Aが第1優先となった」としている。結局、「バイオベンチャーが緊密に連携しながら研究(知の探索)を行い、莫大なコストを要する開発(知の深耕)は大企業である製薬会社が引き受ける組織間分業となっている」と分析している。そして「この構造を形成したのは、製薬会社、バイオベンチャー、ベンチャーキャピタルといった利害関係者の調節メカニズムの連鎖であり、製薬会社とバイオベンチャーは競合ではなく、協調関係にあると見ることができる」としている。なお木川はまた、抗体医薬品の事例を用いて、外部知識の獲得と技術のライフサイクルについても論じている[木川大輔, 2016]。「バイオテクノロジー産業のような専門的な知識が組織間のネットワークに幅広く分布している産業では、イノベーションは単独の組織内部ではなく、ネットワークにより生み出されることから、ネットワークに分布する知識資源の獲得が競争優位をもたらす」としている。

富田は、製薬産業の新製品開発に着目して水平企業間の戦略的提携に関して、論じている[富田健司, 2003]。水平企業間の戦略的提携の目的としては、増大する研究開発費の分担、製品開発のスピードアップ、開発・生産・販売面で欠如する能力の獲得、規模の経済の追求、市場への接近、異質な組み合わせによる相乗効果、提携による第三者の市場参入の阻止、等の目的を示している。「組織間関係は支配従属的な関係ではなく、対等による競争的な関係が協調と共存する」と言う。「製薬産業は他産業と比べて相対的に戦略的提携の数が多く、それは製薬企業が新製品を開発するためには、複雑なプロセスを経なければならないことに起因している」としている。

田中は、ネットワーク理論における構造的分析の視点から医薬品開発における戦略的パートナーシップのあり方に関する考察を行っている[田中隆世司, 2011]。「低分子医薬品からバイオ医薬品へと変化して行く中で、研究開発には高い創造性を発揮することが求められている。そのため、製薬会社は蓄積してきた低分子医薬品の技術や知識を活かせなくなり、自社開発で新たな技術・知識を構築するか、外部から提携やM&Aによって獲得するかを選択となっている」としている。その上で田中は、製薬会社とバイオベンチャーを対象にしてネットワーク分析を行い、ネットワーク論の観点から望ましい製薬会社における外部資源の活用方法の在り方を探求している。そこでの結論は、「製薬会社の外部資源への依存は医薬品研究開発費の増加を招く可能性がある」と言うものである。また実際には、自社開発ではなく、外部からの技術・知識獲得が製薬会社にとって主流となっているが、「外部への依存は資源依存理論の観点から見ると、他組織にコントロールされるリスクがあるため、外部資源の導入は最小限とし、より効率的な戦略を取ることが重要だ」と指摘している。

中村らは、製薬・バイオ産業において、企業のR&D(研究開発)活動における外部ナレッジの有効活用と最適外部依存度に関して分析を行った[中村洋 & 浅川和宏,

2004]。「企業の R&D 活動においては、自前主義には限界があり、外部ナレッジの探索・獲得・吸収・活用について行う必要があり、R&D の成果向上には、すべてがバランス良く成果を得ることが重要である」としている。

#### 4.3.2 組織内学習及び組織間学習

学習パースペクティブは、外部の知識を獲得・学習し、知識を結合、新たな知識や能力を創造する考え方である。学習パースペクティブは組織学習の考え方につながっている。また組織間における知識の伝達・移転・創造に注目している。そのため学習パースペクティブについて考えることは、組織学習について考えることになると考えている。ここで知識について整理したい。元々知識は各個人が保有しているものである。この個人の知識は、組織で各メンバーに共有されて初めて、組織学習につながるものである。

まずは知識について説明する。知識は組織、専門分野、仕事内容等により種々の捉え方があり得るとされている [一條和生 & von Krogh Georg, 2002]。知識の定義に際して、知識と情報とを明確に区別する考え方もある。その方が両者の差異がわかりやすいとされている [野中郁次郎 & 竹内弘高, 1996]。野中らは、知識は信念やコミットメントに密接に関わり、ある特定の立場、見方、あるいは意図を反映しているとしている。知識と情報の相違点の 2 つ目は、知識は目的を持った行為に関わり、常にある目的のために存在しているとしている [富田健司, 2015]。富田は、情報は人が知るものであり、知識とはその結果創られたものであり、会得することでその人の行為に結びついて行くものとしている。その知識について松行らは、企業固有の知識、管理技術、各種のノウハウ、顧客の信用、流通チャネル、企業文化等経営資源の中の情報資源にあたるとしている [松行康夫 & 松行彬子, 2002]。

知識創造についての研究は、野中・竹内中心に進められてきた [野中郁次郎 & 竹内弘高, 1996]。彼らは、暗黙知及び形式知に関して、SECI モデル、すなわち知識変換プロセスを提唱した。暗黙知とは主観的な個人の知であり、経験知、今ここにある知で、そしてアナログ的な知であるとした。一方形式知については、客観的な組織の知であり、理性知で、過去の知であり、デジタルな知であるとしている。野中の SECI モデルは知識変換プロセスで、個人知識(各社員の経験・ノウハウ)を組織知に変換し、経営資源として管理するとしている。

さて組織学習には組織内学習と組織間学習が挙げられる。組織間学習については、松行らは、ある組織が持つ情報及び知識を用いて、独自に知識形成をする学習組織、各組織体が持つ情報及び知識の組織間における双方向的な移転、情報及び知識を受け取った組織が独自に組織学習し新しい知識を形成、知識創造する一連のプロセスとしている [松行康夫 & 松行彬子, 2002]。また異質な知識の統合は知識創造を促進するとされている [野中郁次郎 & 竹内弘高, 1996]。現在の組織学習理論としては、安藤によると、組織観の違いに基づいて、①Stanford 大学の March, James, G. 系の「経験からの学習」 [March, 1991]、②Hedberg, B. 系の「アンラーニング(学習棄却)」

[Hedberg, 1981]、③Argyris,C.系の「ダブル・ループ学習/シングル・ループ学習」[Argyris, 1976]の3系統に分けることができる。3つの組織学習理論を順番に見て行くこととする。まず March の「経験からの学習」についてであるが、March は組織が知識を学習し取り込む活動を、知識の探索(exploration)及び知識の深耕(exploitation)に分けて考えている。「探索と深耕は対照的な組織学習で、どちらかに重点を置くともう一方が疎かになると言うトレードオフの関係が認められる」としている。探索は高リスクであるが長期的視点で見えており、実験的な色彩が強い。キーワードとしては、多様性の追求、柔軟性の確保、ラディカルが挙げられる。逆に深耕は、低リスクであるが短期的視野で見えており、マネジメントも行いやすいと言う特徴が挙げられる。キーワードとしては、改善、手直し、インクリメンタルが挙げられる。次に Hedberg,B.系のアンラーニングであるが、「環境変化によってもはや時代遅れ、あるいは妥当性を失った知識、技術、規範、及び価値観等を主体的に棄却し、新たなものに書き換える学習のこと」を言う。最後に Argyris,C.系のダブル・ループ学習/シングル・ループ学習は、「学習の形態が、シングル・ループ学習の場合は、成果と行動とを結ぶ1本の輪(ループ)の中で行われる学習であるのに対して、ダブル・ループ学習では、結果に基づき行動するだけでなく目標自体も修正すると言う新たな輪を通して問題解決を図る学習」とされている。

ところで Huber,G.P. (1991)組織記憶化モデルによれば、組織学習の過程は、①知識の獲得、②情報の流通、③情報の解釈、④組織的記憶、の順となっている [Huber, 1991]。

#### 4.4 本章のまとめ

本章では、バイオ医薬品の技術経営的特性、バイオ医薬品研究開発戦略、そして医薬品産業に適用された組織間関係論として医薬品産業と組織間関係論及び組織内学習及び組織間学習に関して、先行研究レビューを行った。バイオ医薬品の技術経営的特性については、最先端技術分野としてはエレクトロニクス産業等に比べて、これまで多くの説明がなされているわけではない。同様に、研究開発を含めて医薬品産業に適用された組織間関係論もこれまで多くの先行研究があるわけではない。特に、複数の組織間関係論のパースペクティブを組み合わせ、動的な産業構造を議論している先行研究は見当たらない。組織学習についても、学問分野としてトータルでは分厚い議論がこれまでになされてきているが、バイオ医薬品産業での分析はほとんどない状況と言える。

本研究では、このような背景を基に、後の章では、複数の組織間関係論のパースペクティブを組み合わせ、動的なバイオ医薬品の研究開発に関して、新たな議論を提示する。組織学習についても、バイオ医薬品での研究開発にフォーカスして考察を行う。

## 第Ⅱ部 バイオ医薬品の特性分析～プロセスモデルを活用した技術経営的視点～

### 第5章 日本のバイオ医薬品研究開発における3つの分岐点

#### 5.1 重要な3つの分岐点の抽出

本研究の最初に、記述的推論により、過去40年以上の日本のバイオ医薬品研究開発での歴史の中で、重要な分岐点として3点を抽出した [Ohara & Nasu, 2018]。第1の分岐点は1980年代の、異業種を含めた多くの企業がバイオ医薬品の研究開発に参入した「初期参入」期、第2の分岐点としては多くの日本企業では研究開発持続継続がうまく行かず、多くの企業が撤退せざるを得ない事態となった1990年代の「持続継続」期、第3の分岐点は2000年代に抗体医薬品が数多く出現した後、日本企業の進む道は独自の抗体医薬品等の画期的新薬開発か、バイオシミラー開発か、等と各企業の進路が分かれた「進路選択」期と捉えている。

#### 5.2 3つの分岐点の根拠となる3つの代表的な事例

これら3つの分岐点を抽出する根拠となった3つの代表的な事例を以下紹介する。これらの情報については、各社のウェブサイト及び有価証券報告書等を参考にして作成した。

##### 【事例1】 中堅製薬会社A社

###### 【会社概要】

- ・戦後設立の製薬会社
- ・高い知名度の滋養強壮剤を看板に、一般用医薬品、健康補助食品等を製造販売
- ・看板の滋養強壮剤は6年間の研究開発を経て、1960年に販売開始
- ・年間売上高の10%以上を研究開発に投入して事業分野拡大に注力、1981年全くの新規分野であるバイオ医薬品の世界で、ある品目に関して遺伝子組換え技術で米国研究者と共同で、世界で初めての産生に成功、大きな話題に
- ・しかしその後、1988年にはその特許を海外製薬に導出し、その後バイオ医薬品分野から撤退。試薬と診断薬に特化

##### 【事例2】 大手食品メーカーB社

###### 【会社概要】

- ・戦前設立の総合食品メーカー
- ・酒類を看板に、飲料食品、機能性食品等事業化
- ・醸造技術を核に医薬事業本部を設置。研究段階ではあるが、バイオ医薬品候補を3品目以上手掛け、1983年には米国大手製薬に一部技術導出
- ・生理活性ペプチド発見時から薬理作用、生産・製造に関する研究開発を実施。臨床試験を経て、厚生省(当時)から承認を得、発売開始
- ・しかしその後、大手製薬に医薬事業を移管、B社はバイオ医薬品分野から撤退

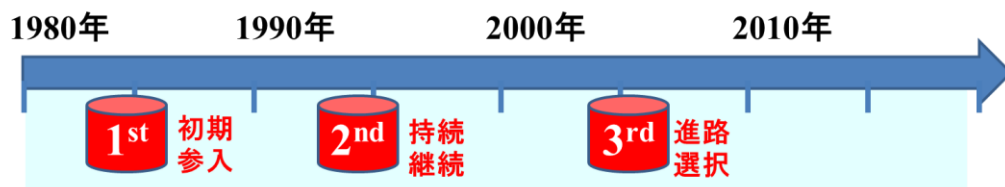
##### 【事例3】 バイオベンチャーC社 [Ohara & Nasu, 2018]

## 【会社概要】

- ・大学発のバイオベンチャーとして設立
- ・中堅製薬会社に抗体をライセンスアウト
- ・バイオシミラー共同開発契約締結
- ・バイオシミラー上市
- ・中堅製薬会社とバイオシミラー共同開発契約締結
- ・バイオベンチャーと核酸共同事業契約を締結
- ・バイオベンチャーと再生医療の事業化契約締結

既存のバイオシミラー事業を足場に、再生医療分野を中心とした新規バイオ事業を立ち上げた。成長性の高い事業の確保と開発リスクの分散を図っている。基本工場を持たないファブレス形態である。

以上、3つの事例を基に、図7に日本のバイオ医薬品研究開発における3つの分岐点を示した。



日本のバイオ医薬品の過去の歴史の中で、重要な分岐点として3点を抽出

◆「初期参入」: **事例1** **事例2**  
1980年代、異業種を含め40社以上参入した

◆「持続継続」: **事例1** **事例2**  
多くの日本企業が研究開発持続継続に失敗し、多くの企業は撤退せざるを得なくなった

◆「進路選択」: **事例3**  
2000年代抗体医薬出現後、日本企業の進む道は独自の医薬開発かバイオシミラー開発か等と各企業の進路が分かれた

図7. 日本のバイオ医薬品研究開発における3つの分岐点

### 5.3 第1の分岐点としての初期参入

1980年代の初期参入期については、具体的には、異業種である大手繊維メーカーであった東レが、1971年インターフェロン $\beta$ の研究開発を独自に開始[齊藤幸則 & 江村陽子, 1985]。細胞培養法により生産を目指し取り組み、1985年上市に成功した[西島正弘 & 川崎ナナ, 2013]。また、これもまた大手繊維メーカーであった旭化成工



業(現旭化成ファーマ)が、元々保有していた発酵生産技術をもとにインターフェロン $\gamma$ の研究を開始[齊藤幸則 & 江村陽子, 1985]、1985 年世界で最も早く遺伝子組換え TNF $\alpha$  の臨床試験に入り、世界で先陣争いを演じた [Klausner, 1987]。第 1 章 1.2 の本研究の背景にも記載した通り、日本では製薬会社だけではなく、食品、化学、繊維メーカー等異業種企業も含め、40 社以上、見方によっては 150 社以上が初期参入期にバイオ医薬品の研究開発に参入した。事例 1 及び事例 2 の A 社と B 社もその典型的な参入者であった。中堅製薬会社の A 社の場合、新分野であるバイオ医薬品の世界で、米国研究者と共同で、ある品目に関して世界で初めての遺伝子組換え技術で産生に成功、当時大きな話題になった。この初期参入期には、この A 社のように医薬品に関してはもちろん、バイオテクノロジー関連での事業実績がほとんどない会社が、バイオ医薬品関連の研究開発の初期での大きな成果、多くの場合、あるバイオ医薬品候補の遺伝子を大腸菌等で発現することに成功したといった成果を成し遂げたと言うプレスリリースを見る機会が多かった。このことがまた、異業種企業を初期参入させ、バイオ医薬品の研究開発へと駆り立てる原動力ともなったのではないと思われる。

#### 5.4 第 2 の分岐点としての持続継続

しかし第 1 章 1.2 の本研究の背景にも記載した通り、1995 年までに上市まで漕ぎ着けたバイオ医薬品は、ヒト成長ホルモン、インスリン、インターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\beta$ 、EPO、血栓溶解剤 TPA、血液凝固第 VIII 因子、G-CSF、IL2 等で決して多くはなかった [西島正弘 & 川崎ナナ, 2013]。TPA で東洋紡等が Genentech 社に特許係争で敗れたこと [萱野英子, 2002]、次世代技術であった副作用のない抗体の研究開発において日本企業は欧米の後塵を拝し、1990 年代に多くの企業が撤退していった。

この持続継続期での具体的な事例としては、異業種として参入していた食品大手の B 社で、初期参入期に研究開発を開始し、インターフェロン $\gamma$ 、インターロイキン 2、TNF $\alpha$ 、及び生理活性ペプチド等当時有望視された医薬候補に関して精力的に研究を実施したが、生理活性ペプチドの上市に成功したのみであった。その後、大手製薬に医薬事業を移管、B 社はバイオ医薬品分野から撤退していった。中堅製薬の A 社もその特許を海外製薬に導出し、その後バイオ医薬品分野から撤退、試薬と診断薬に特化していった。

#### 5.5 第 3 の分岐点としての進路選択

最後に第 3 の分岐点としての進路選択では、抗体医薬品が数多く出現したことがポイントとなっている。抗体医薬品でのベスト・イン・クラスやファースト・イン・クラスの医薬品展開が可能となったこと、及びバイオシミラーの出現のため故の、進路の多様化である。例えば日本のバイオベンチャーであるカイオム・バイオサイエンスは 2005 年設立であるが、完全ヒト抗体を迅速かつ高付加価値に作製可能な技術を武器にバイオ医薬品の新薬開発を目指している。2011 年東証マザーズに上場した [臼井真粧美,

2012]。カイオム・バイオサイエンスは抗体医薬品志向で、バイオシミラー志向は認められない。また、国内大手製薬の一角である第一三共は、バイオ医薬品についてはバイオシミラーも手掛ける方針を 2012 年に確立。米国 Coherus BioSciences 社や米国 Amgen 社と組み、国内で複数のバイオシミラーの研究開発を進めた<sup>※5-1</sup>。第一三共の場合、新薬も手掛ける大手製薬であることから、抗体医薬品及びバイオシミラーの両面展開となる。さらに富士フィルムは、2006 年フィルムメーカーからの遅い新規参入組であるが、国内外のベンチャーの M&A や、2012 年協和発酵キリンとのジョイントベンチャーを設立、バイオシミラーの研究開発、バイオ医薬品の受託製造、さらには iPS 細胞を用いた再生医療への取り組みを含め、精力的に取り組んでいる [赤羽宏友, 2017] [篠原匡, 2013]<sup>※5-2</sup>。富士フィルムも多面的な展開を志向している。

バイオベンチャー C 社では、抗体医薬品、バイオシミラー、核酸医薬品、そして再生医療とベンチャーのフットワークの良さを活かして、これまた多面的な展開志向となっている。

## 5.6 本章のまとめ

本章では、日本のバイオ医薬品研究開発における 3 つの分岐点について、説明した。まず、根拠となる 3 つの代表的な事例を基に重要な 3 つの分岐点を抽出し、具体的に第 1 の分岐点としての初期参入、第 2 の分岐点としての持続継続、そして第 3 の分岐点としての進路選択について説明した。

本章の日本のバイオ医薬品研究開発における 3 つの分岐点は、本研究独自の切り口に基づいたものであり、この後説明する本研究の重要なベースとなるものである。

### 【注(第 5 章)】

※5-1. 日経バイオテク(2017 年 7 月 24 日) p.17 記事(久保田文)によれば、第一三共、エタネルセプトのバイオ後続品の開発中止、Coherus 社での効率的な商業製造が困難とある。この記事により、第一三共は結果的に開発中止になったが、エタネルセプトのバイオ後続品(CHS-0214)及び CD20 抗体「リツキシサン」(リツキシマブ)のバイオ後続品の開発を進めていたことがわかる。

※5-2. 日経バイオテク(2016 年 10 月 10 日) p.20 記事(高橋厚妃)には、富士フィルムが他家 iPS 細胞由来視細胞と RPE 細胞用いた治療法開発に向けて、視細胞への分化方法を開発した眼科医と新会社を設立すると記載されている。

## 第 6 章 バイオ医薬品研究開発プロセスの構造化と特性分析

本章ではバイオ医薬品、特に抗体医薬品及びタンパク医薬品の研究開発プロセス [Ohara & Nasu, 2018]、及び低分子医薬品の研究開発プロセスの構造化を試みた。医薬品の研究開発プロセスは、各社様々な研究開発プロセスがある中、可能な限り最大公約数的なプロセスを記載した。さらに、技術経営視点中心での特性分析も行った。

### 6.1 抗体医薬品の研究開発プロセス

抗体医薬品の研究開発プロセスを構造化するために、バイオ医薬品・研究(製造)フロー概略を図 8 に示した。この模式的に示した図 8 及び第 2 章の 2.4 バイオ医薬品について(技術の概要)、及び様々な学会や論文の情報に基づき研究基礎のステップを 7 段階、研究応用ステップを 5 段階、以上 12 段階を研究段階と考えた。またその次のステップとして、規制と開発段階を考え、この 2 段階を開発段階と考えた。現状大半のバイオ医薬品企業では、表 7 のような研究開発プロセスと見ている [Roque, et al., 2004] [Wurm, 2004] [江崎禎英, 2014]。

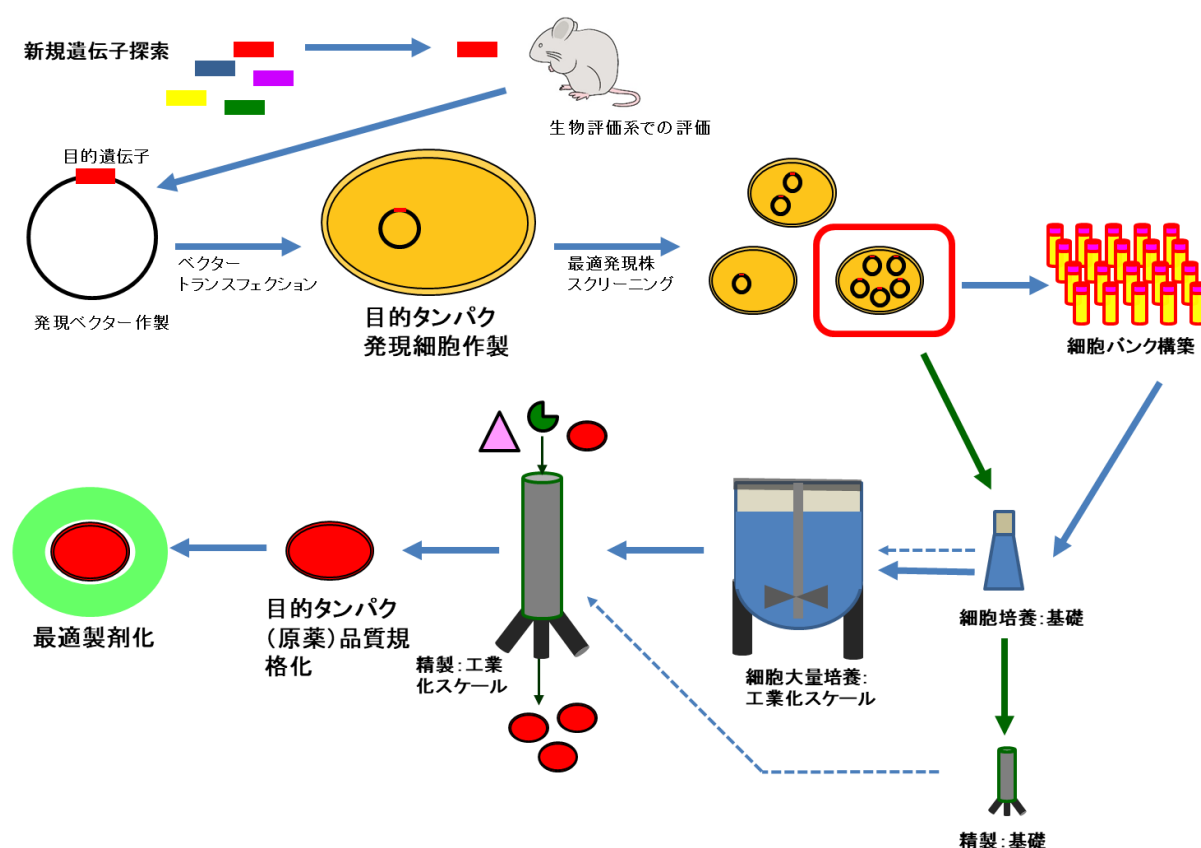


図 8. バイオ医薬品・研究(製造)フロー概略

表 7. 抗体医薬品・研究開発プロセスの構造化

	No	ステップ
研究	研究基礎	① 研究開発ターゲットのスクリーニング(抗原探索と設定)
		② 発現ベクター作製(含ヒト化抗体作製技術)
		③ 抗体発現動物細胞作製(ベクタートランスフェクション)
		④ 最適抗体発現細胞スクリーニング(高発現と培養最適化)
		⑤ 最適抗体医薬としての評価系・スクリーニング
		⑥ 細胞大量培養検討(アップストリーム:基礎)
		⑦ 精製方法検討(ダウンストリーム:基礎)
	研究応用	⑧ 細胞大量培養検討(アップストリーム:工業化スケール)
		⑨ 精製方法検討(ダウンストリーム:工業化スケール)
		⑩ 細胞バンク構築
		⑪ 原薬品質規格化
		⑫ 最適製剤化検討
開発	規制	⑬ 当局から受ける規制に対する対応
	開発	⑭ 医薬品としての効果・安全性評価試験(臨床試験含む)

## 6.2 タンパク医薬品の研究開発プロセス

タンパク医薬品の研究開発プロセスを構造化するために、図 8 のバイオ医薬品・製造フロー概略及び第 2 章の 2.4 バイオ医薬品について(技術の概要)を基にして、研究基礎のステップを 7 段階、研究応用ステップを 5 段階、以上 12 段階を研究段階と考え、規制と開発段階 2 段階を開発段階と考えた。これにより、表 8 を作成した。

表 8. タンパク医薬品・研究開発プロセスの構造化

	No	ステップ
研究	研究基礎	① 研究開発ターゲットのスクリーニング(新規遺伝子探索)
		② 生物評価系での再スクリーニングによる生物活性確認
		③ 発現ベクター作製
		④ 目的タンパク発現細胞作製(ベクタートランスフェクション)
		⑤ 最適発現株スクリーニング(高発現と培養最適化)
		⑥ 細胞大量培養検討(アップストリーム:基礎)
		⑦ 精製方法検討(ダウンストリーム:基礎)
	研究応用	⑧ 細胞大量培養検討(アップストリーム:工業化スケール)
		⑨ 精製方法検討(ダウンストリーム:工業化スケール)
		⑩ 細胞バンク構築
		⑪ 原薬品質規格化
		⑫ 最適製剤化検討
開発	規制	⑬ 当局から受ける規制に対する対応
	開発	⑭ 医薬品としての効果・安全性評価試験(臨床試験含む)

### 6.3 低分子医薬品の研究開発プロセス

バイオ医薬品と比較するために、低分子医薬品の研究開発プロセスの構造化を試みた。そのために、研究基礎のステップを6段階、研究応用ステップを4段階、以上10段階を研究段階と考えた。またその次のステップとして、規制と開発段階を考え、この2段階を開発段階と考えた。これにより、表9を作成した。

表9. 低分子医薬品・研究開発プロセスの構造化

	No	ステップ
研究	研究基礎	① 研究開発ターゲットのスクリーニング(候補物質探索と設定)
		② 候補化合物及び誘導体合成・作製(小スケール、多候補)
		③ 評価系での再スクリーニングによる最適化合物選別
		④ 目的化合物の大量合成(合成ラボプロセス検討)
		⑤ 目的化合物の精製(ラボプロセス検討)
		⑥ 製剤化方法検討(基礎検討)
	研究応用	⑦ 合成プロセス検討(工業化スケール)
		⑧ 精製プロセス検討(工業化スケール)
		⑨ 品質規格化
		⑩ 最適製剤化検討
開発	規制開発	⑪ 当局から受ける規制に対する対応
		⑫ 医薬品としての効果・安全性評価試験(臨床試験含む)

### 6.4 3つの研究開発プロセスと特性分析

抗体医薬品、タンパク医薬品、そして低分子医薬品の3つの研究開発プロセスを構造化して、比較を行った。抗体医薬品とタンパク医薬品は基本、両者共に遺伝子組換えタンパク質であることからかなり類似している。両者の研究開発プロセスの各ステップについて比較する。まず抗体医薬品にはタンパク医薬品のNo.②のステップ、すなわち生物評価系での再スクリーニングによる生物活性確認が存在しない。これはタンパク医薬品のNo.①のステップで目的の活性を有していても、それが複雑な構造のタンパク質の場合、先の遺伝子組換えの微生物もしくは動物細胞では目的の活性が出現しない場合もあり得る。このような背景から、タンパク医薬品ではNo.②のステップでの検証が必要となっている。抗体医薬品では基本、動物細胞を用いて生産するが、生物評価系での再スクリーニングによる生物活性確認は過去の経験に基づき必要はないとされている。逆に、抗体医薬品のNo.⑤のステップ、最適抗体医薬としての評価系・スクリーニングが、タンパク医薬品には存在していない。この理由は抗体医薬品の研究開発が様々な経験を重ねて、どういった抗体であれば医薬品として適しているかということが、ノウハウとして蓄積されてきたため本ステップが加わっている。ところがタンパク医薬品の場合は基本的に毎回研究開発のターゲット分子が全く異なり、過去の経験

の蓄積を活かすことが難しいため、本ステップが組み込まれていない。本ステップを加えたくても、実際には実施できないためである。ノウハウとして蓄積した様々な評価系を使って、最適抗体医薬として相応しい構造の抗体医薬を評価・スクリーニングを行っている。

次に低分子医薬品と抗体医薬品で比較する。基本的にこれら 2 者間の研究開発ステップは、最終段階以外はかなり異なっている。低分子医薬品が分子量数千以下の低分子の有機化合物からなっているのに対して、抗体医薬品は糖鎖が結合したタンパク質であり、しかも分子量が 15 万以上の高分子である。上記タンパク医薬品と同じく、基本毎品目毎に全く異なる有機合成反応に基づいて目的化合物を合成するため、ノウハウの蓄積も進みにくく、大量合成につきものの予期せぬ反応や事態は起こり得る。

## 6.5 本章のまとめ

本章では、バイオ医薬品研究開発プロセスの構造化と特性分析について概説した。具体的には、抗体医薬品の研究開発プロセス、タンパク医薬品の研究開発プロセス、低分子医薬品の研究開発プロセス、そして 3 つの研究開発プロセスと特性分析について説明した。

本章のバイオ医薬品研究開発プロセスの構造化と特性分析は、本研究独自の切り口に基いたものであり、この後説明する本研究の重要なベースとなるものである。

## 第 7 章 日本のバイオ医薬品研究開発における科学技術の壁と飛び移り

### 7.1 第 1 の分岐点・初期参入期での科学技術的課題

第 1 の分岐点・初期参入期での科学技術的課題としては、未だ遺伝子組換え技術の基本概念が誕生してから 10 年程度しか経過していない時期であり、多くの課題を挙げることができる。第 6 章表 8 のタンパク医薬品の研究開発プロセスで言うと、ステップ No.④の目的タンパク発現細胞作製、あるいはステップ No.⑩の細胞バンク構築は既にある程度完成度が高かったと言えるが、その他のステップは未だ完成度が高いとは言えなかった。その中でも最大の課題は、遺伝子組換え技術による量産化技術が未熟なことが指摘できる。

### 7.2 第 2 の分岐点・持続継続期での科学技術的課題

第 2 の分岐点・持続継続期での科学技術的課題としては、遺伝子組換え技術の基本概念が誕生してから 20 年程度経過、しかもその 20 年は日進月歩と言うべき進捗であったことから、第 1 の分岐点・初期参入時での科学技術的課題は着実に解消が進んでいた。ところが新たな研究開発ターゲットとして浮上してきた、抗体医薬品に関する科学技術的な課題は、タンパク医薬品よりも遅れてスタートしただけに、未だ課題が山積していた。その中でも最大の課題には、目的とする抗体を取得し副作用を低減できるヒト化技術ができていなかったことが挙げられる。第 2 章の 2.4 でも指摘した、ヒト化抗体作製技術が未完成であり、マウス型からマウスとヒトのキメラ型の技術がようやくできつつある段階であり、医薬品として高分子量の抗体で医薬化は難しいとの声もあり、また完全ヒト抗体はさらに難しいとされていた<sup>※7-1</sup> [山崎達美, 2016]。

### 7.3 バイオ医薬品研究開発における深耕“Exploitation”と探索“Exploration”及び科学技術の壁

March, G.J. [March, 1991] が 1991 年に唱えた深耕“Exploitation”と探索“Exploration”のイノベーションのバランスについての考え方を発展させ、Bauer, M. は化学産業におけるプロダクト・イノベーションとプロセス・イノベーションにおける深耕“Exploitation”と探索“Exploration”を考察した [Bauer & Leker, 2013]。この考え方を具体的に、日本におけるバイオ医薬品の研究開発に適用して考察した。これについて図 9 を用いて以下説明する [Ohara & Nasu, 2018]。図 9 には日本におけるバイオ医薬品の研究開発の 3 つの分岐点も時系列的に示している。

まず初期参入期については以下のように考えた。この段階では Exploitation を行うしか選択肢がなく、Exploration 実施の余地はなかったと考えた。またプロセス・R&D としては微生物による生産方法が代表的なものとして挙げられた。一方プロダクト・R&D としては(遺伝子組換え)タンパク医薬を挙げた。この段階では先行する米国企業を追いかけることに日本企業は専念しており、米国のバイオベンチャーとのアライアンスや共

同研究での新規技術導入も行われたが、その目的はあくまでも自社内への技術の取り組みが目的であった。

次の持続継続期では、Bauer が考えるプロセス・R&D とプロダクト・R&D 両方で Exploitation と Exploration を考えることとなった。プロセス・R&D の Exploitation には初期参入期と同じく、微生物による生産方法が入ったが、Exploration では動物細胞での生産方法を検討する位置付けとなった。一方、プロダクト・R&D の Exploitation には初期参入期と同じく(遺伝子組換え)タンパク医薬に取り組んだ。

このプロダクト・R&D の Exploitation での(遺伝子組換え)タンパク医薬、及びプロセス・R&D の Exploitation での微生物による生産方法と言う組み合わせでの研究深耕は、第7章 7.1 でも説明した遺伝子組換え技術による量産化技術が未熟であったためである。このようなバイオ医薬品の研究開発における科学技術上の障壁のことを本研究では「科学技術の壁」と呼ぶこととする。この科学技術の壁は、本研究のリサーチクエスションでの上市困難性及び参入容易性の理由の1つとなり得ると考えている。

さて、持続継続期のプロダクト・R&D Exploration では抗体医薬品に取り組むようになった。これは抗体医薬品を生産するためには動物細胞での生産技術が必要であるためである。国内ではこの段階では Exploration での取り組みを鋭意行ったがうまく行かなかった。これについても先の本章 7.2 で触れているが、本研究では科学技術の壁の1つの事例に当たると見ている。

最後に第3段階の進路選択の段階では、プロセス・R&D については非製薬企業、主として化学系の企業やベンチャーが新規技術開発を担うようになって行き、プロダクト・R&D については製薬会社が担当すると言う分業化の流れができてきた。プロセス・R&D の Exploitation には第2段階で Exploration していた動物細胞での生産技術が入り、またプロダクト・R&D の Exploitation にも第2段階で Exploration していた抗体医薬品が入った。これは科学技術の壁を越えようとする動きと見ることができる。さらにここにバイオシミラーも入ってきたと見ている。一方、Exploration には、本来は未だ改善の余地があり市場も拡大を続けていることから、動物細胞での生産技術と抗体医薬品の Exploitation を行うべきと考えられる。しかしプロセス・R&D では例えば、トランスジェニック動植物での生産、siRNA、幹細胞といった全く未知数の技術を志向する流れも存在してきている。当然プロダクト・R&D では、それらに対応する核酸医薬品、再生医療といったものが挙げられる。この段階では、自社で Exploration するのではなく、ライセンスイン、アライアンス、M&A といった手法で新しい技術を獲得 Exploration し、自らは肅々と Exploitation を進める流れも出てきたと言える。しかしこの段階では、当初の科学技術的な課題である遺伝子組換え技術での量産化等科学技術の壁は相対的に低くなってきたと言える。



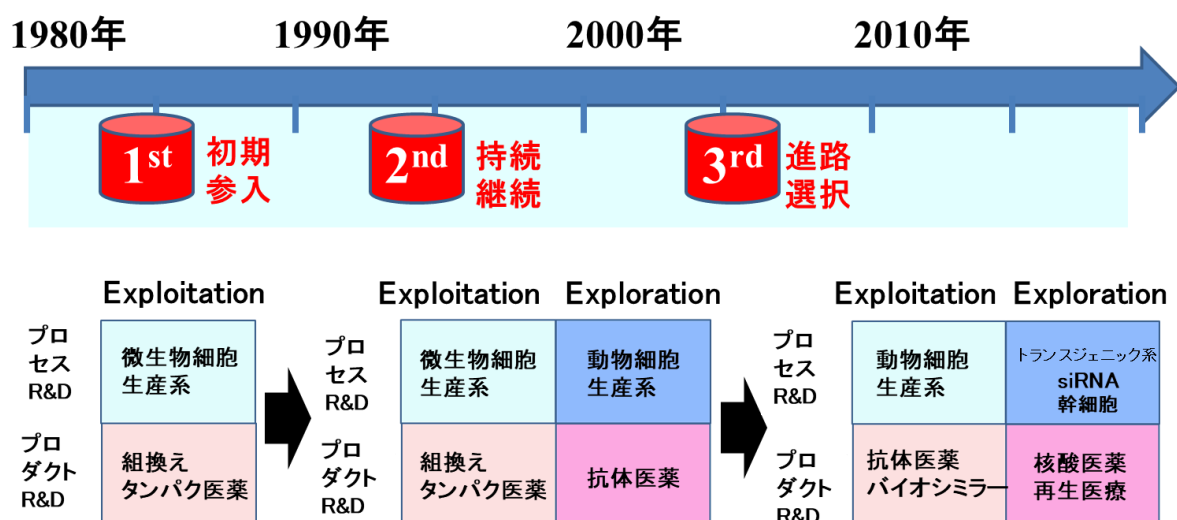


図 9. バイオ医薬品研究開発における深耕“Exploitation”と探索“Exploration”

#### 7.4 飛び移りとは

日本のバイオ医薬品の研究開発の歴史を振り返ると、2000 年のゲノムブームに続き、抗体医薬、再生医療、核酸医薬、バイオシミラーと次々と新しいブームがやってきていることに気が付く。筆者は過去の流れを見てきた中で、バイオ医薬品の研究開発を手掛ける企業は、低分子医薬品あるいは他の産業と比べて、新しく話題となった技術に目移りし、その新技術に乗り換えることが多いのではないかと作業仮説を考えた。もしその仮説が正しければ、例えば抗体医薬品のような重要な技術の Exploitation が不十分となり、次々と新しい技術に乗り換え Exploration するような傾向にあるのではないか。この新しい技術に目移りして、有望技術の Exploitation をおざなりにして目新しい新規技術の Exploration に乗り換えて行くことを、本研究では「飛び移り」と呼ぶこととする [Ohara & Nasu, 2018]。特にバイオ医薬品の根幹となるプラットフォーム技術に関して飛び移りを行うと、研究開発を行っている企業の戦略自体にも根幹から変更が迫られることになるかと見ている。この飛び移りは、本研究のリサーチクエストンでの上市困難性の理由の 1 つとなり得ると考えている。なお、プラットフォーム技術については、Gawer, A. らが多様な製品を生み出す可能性を持ち汎用性の高いコア技術としているが [Gawer & Cusumano, 2005] [吉久保誠一, 2007]、本研究では冒頭の重要用語集で定義した通りである。

ところで、飛び移りを考えるに際し、Exploration と Exploitation の考え方をを使うと理解しやすい。図 9 で、Exploration ということ様々プラットフォーム技術に手を出している場合であるが（例えば、第 5 章の【事例 3】 バイオベンチャー C 社）、実際は Exploration ではなく、飛び移りではないかと考えている。

## 7.5 飛び移りの検証

日本のバイオ医薬品の研究開発において、飛び移りの現象が起きていることを検証するために、プラットフォーム技術のデータベース分析及び企業の事例分析を行った [Ohara & Nasu, 2018]。

### 7.5.1 プラットフォーム技術のデータベース分析

バイオ医薬品の重要なプラットフォーム技術に関して、データベースを用いて分析した。バイオ医薬品の中でいくつかの重要なプラットフォーム技術が、特に 2000 年以降出現したが、これらプラットフォーム技術について国内のデータベースを用いてその文献出現時期、すなわちどの時期に該技術が盛んに議論されたかを分析した。

まず日本国内のデータベース 3 種 (医学中央雑誌、日経テレコン 21、国立情報学研究所学術情報ナビゲータ[CiNii])を用いて、1990 年以降 2016 年まで年次別にキーワード検索ヒット件数を調べることで、各技術の国内での旬な時期、すなわち最もヒット件数が多く、その研究がホットな時期を推測した。本分析で医薬品及びバイオ分野で最も権威あるデータベースである Medline を使わなかった理由としては、日本国内での状況を調べるには、欧米が中心の英語メインの Medline よりも、日本にフォーカスした状況、特に日本語で書かれた比較的スピーディな報告 (日本語で書かれた速報的な学術論文、学術系ではない雑誌記事、新聞記事含む)の方が、投稿から掲載までの時差も小さく、ホットな時期を見るに相応しいと判断したためである。

検索に用いたキーワードは、バイオ医薬関連のプラットフォーム技術で、ゲノム創薬、抗体医薬、核酸医薬、再生医療、及びバイオシミラーの 5 つである。遺伝子組換えタンパク医薬も検索キーワードに設定することも考えたが、想定される検索ヒット時期が 1980 年代からとなり、先の 3 つのデータベースではカバーできないことが想定されたため除外した。

### 7.5.2 データベースを用いたキーワード検索の結果

図 10 に 3 つのデータベースを用いたプラットフォーム技術・ヒット件数検索結果を示した。さらに図 10 で得られた結果を基に、図 11 にその結果を模式的にまとめた。得られた結果を以下説明する。

図 10 の(a)のゲノム創薬では結果は明快であり特徴的であった。3 つのデータベースでは共に、2000 年から 2004 年頃をピークに、その後ピークアウトしていた。典型的な一過性のブーム的な結果と思われた。(b)の抗体医薬品については、2003 年頃から立ち上がり 2009 年、2014 年頃にピークを形成しつつ 2016 年まで安定的に件数が認められた。(c)の核酸医薬品は、比較的早く 2001 年頃から立ち上がったものの大きなピークが現れず、堅調に伸びを示し 2016 年にピークに至ったと見ている。抗体医薬品の場合、3 つのデータベースの中でも新聞情報に強い日経テレコン 21 の件数が多かつ

たが、核酸医薬品では日経テレコン 21 の件数は少なく、マスコミの話題としては抗体医薬品の方が核酸医薬品を上回っていると思われた。

一方、(d)の再生医療の場合は、縦軸を見てわかる通り、総ヒット件数が他に比べて10倍以上多く、その注目度は群を抜いていた。ピークも複数回認められ、まず2003年頃、次に2008年頃、そして2015年頃にも認められた。しかしごく最近はその注目度も陰りが見られる。最後に(e)のバイオシミラーについては、その用語が定義されたのが比較的最近と言うこともあり、定義がなされた2009年頃から突如出現し、2015年頃をピークとし、既にピークアウトしたものと思われる。

得られた結果を模式的に示した図11については、3つの分岐点、すなわち初期参入、持続継続、及び進路選択の3つと、各プラットフォーム技術の最も旬であった時期をプロットしている。またデータベース検索を実施していない(遺伝子組換え)タンパク医薬品についても想定される時期、すなわち最も開発が盛んに行われた時期である1980年～1990年に設定し、図11に記載した。この図11によると、タンパク医薬品から少し間(低迷期)をおいて、ゲノム創薬が盛んとなり、次に再生医療が今に至るまで続き、実際に成功を示した抗体医薬品がその後続き、最後にごく最近になって、核酸医薬品とバイオシミラーが出てきた構図となっている。抗体医薬品からは、進路選択期になってからである。このように図11を見ると、進路選択期以降、バイオ医薬品におけるプラットフォーム技術の早い変遷が起こっていることが理解できる。それはすなわち、日本のバイオ医薬品の研究開発において、飛び移りの現象が起きやすいことを示唆していると考えている。

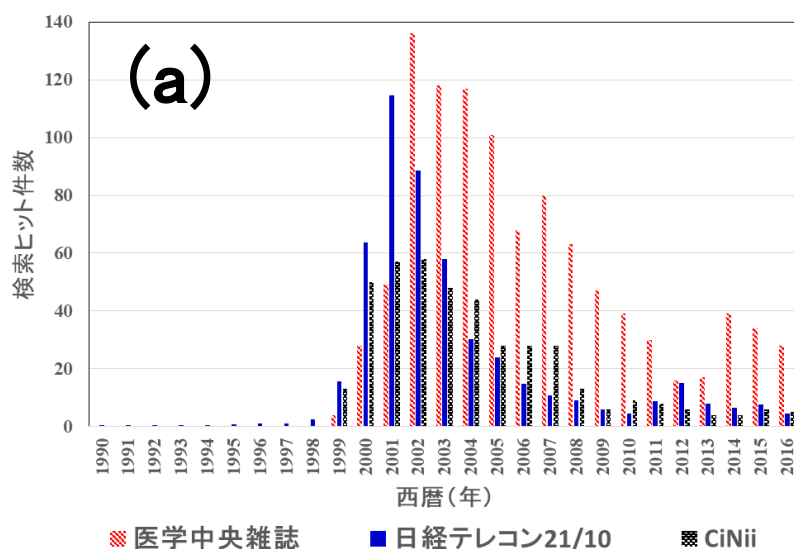


図 10. 3つのデータベースを用いたプラットフォーム技術・ヒット件数検索結果

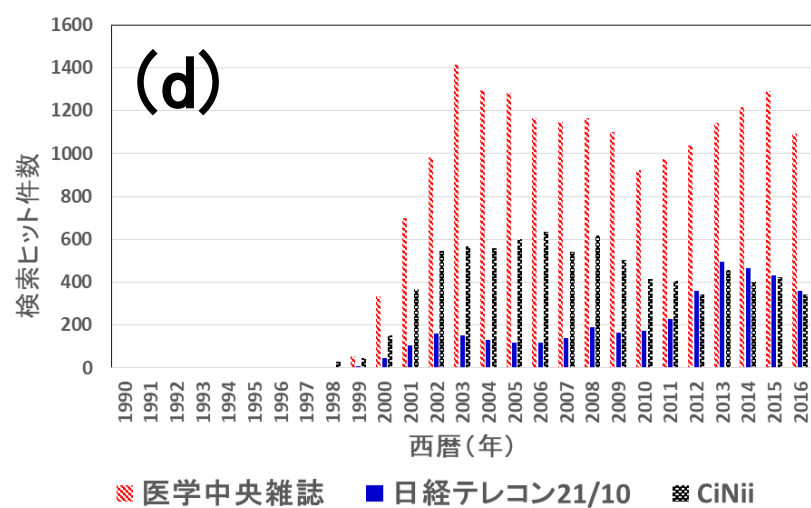
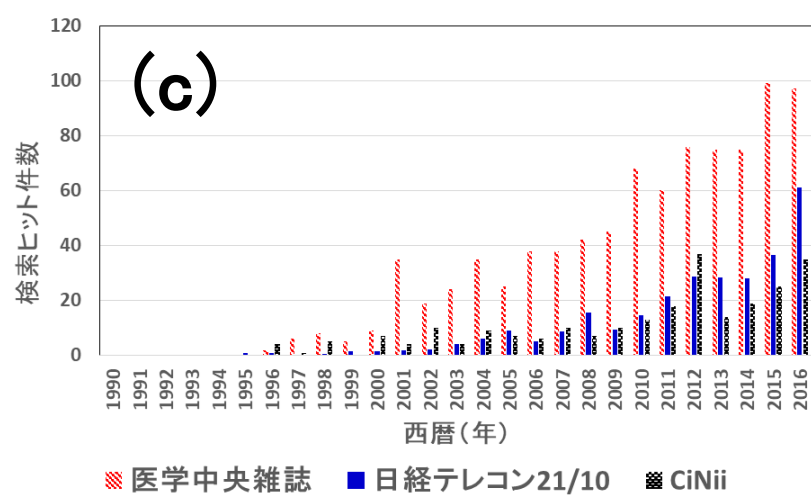
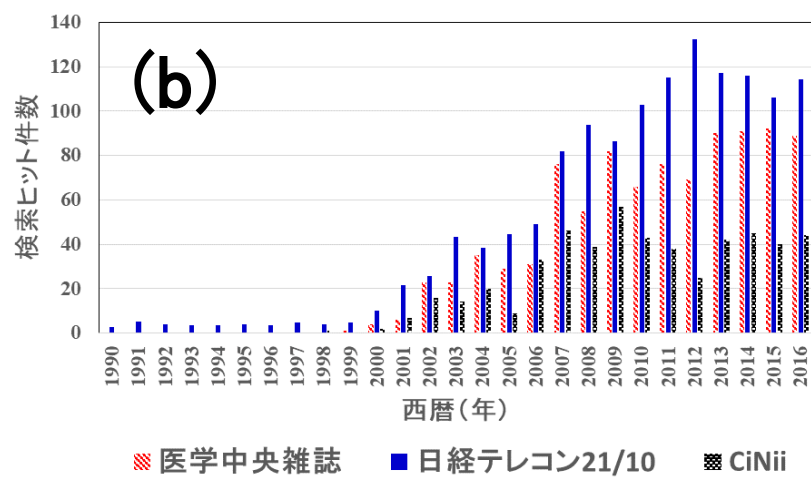


図 10. 3 つのデータベースを用いたプラットフォーム技術・ヒット件数検索結果(続)

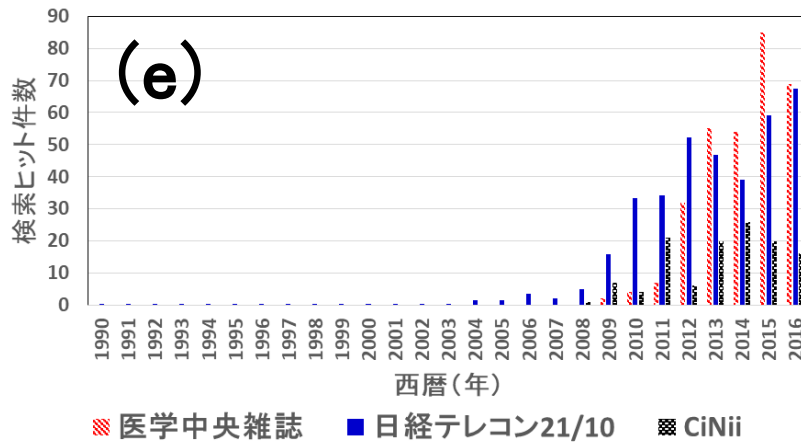


図 10. 3つのデータベースを用いたプラットフォーム技術・ヒット件数検索結果(続)  
 (a) ゲノム創薬 ピーク時期: 2002 年, (b) 抗体医薬品 ピーク時期: 2009+2014 年, (c) 核酸医薬品 ピーク時期: 2016 年, (d) 再生医療 ピーク時期: 2003+2008+2015 年, (e) バイオシミラー, ピーク時期: 2015 年

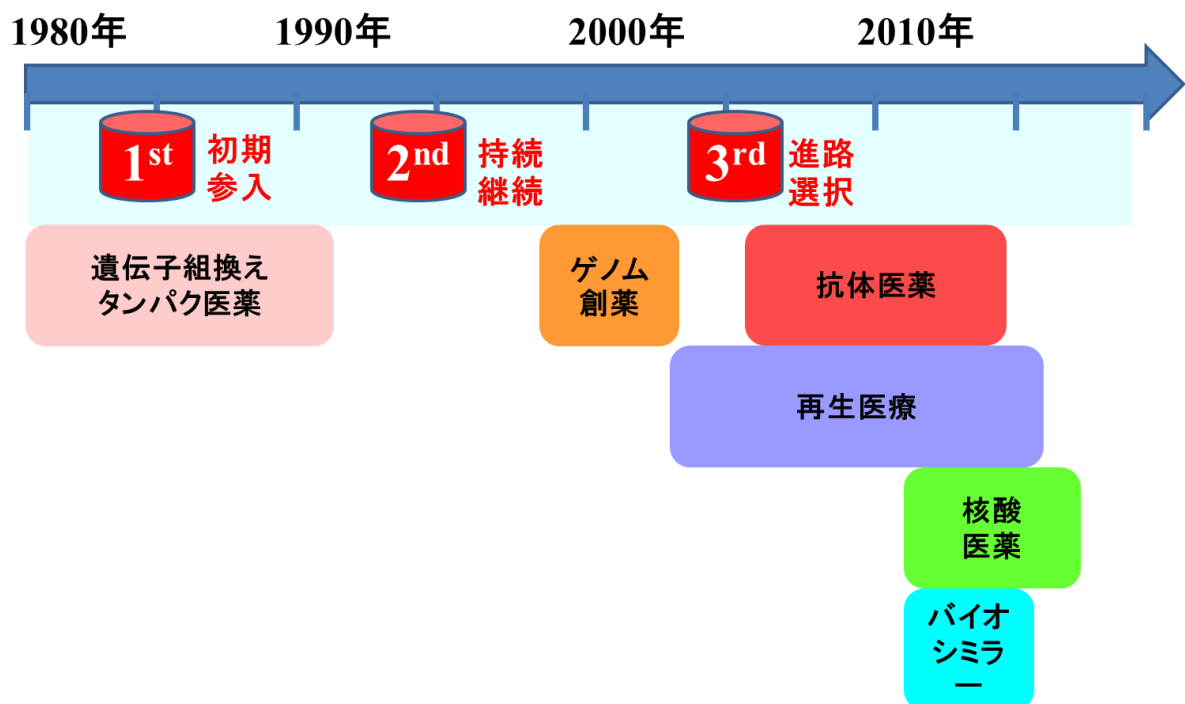


図 11. バイオ医薬品におけるプラットフォーム技術の早い変遷

### 7.5.3 飛び移りの事例分析

日本のバイオ医薬品の研究開発において、飛び移りの現象が起きていることを検証するために、企業の事例分析を行った。そのために複数のプラットフォーム技術を保有する日本のバイオベンチャーを探し、代表事例としてバイオベンチャーC社を取り上げ

た。C 社以外にも本事例に該当する企業は複数存在するがあくまでも代表事例として取り上げている。なお C 社の概要については第 5 章 5.2 で、【事例 3】 バイオベンチャー C 社として紹介した。

C 社の歴史は、バイオ医薬関連の大学発バイオベンチャー設立数が最も多かった 2000 年代初頭に大学発ベンチャーとして設立されている。その後、彼らが研究開発したある抗体医薬を日本の製薬会社にライセンスアウトした。また同年、バイオシミラーに関して共同開発契約を締結している。その後、バイオシミラーを上市し、日本のバイオベンチャーと核酸医薬品に関して共同開発契約を締結した。さらに最近、日本のバイオベンチャーと再生医療の事業化に関する資本業務提携を契約した。ここで C 社のプラットフォーム技術の変遷を整理すると、抗体医薬品⇒バイオシミラー(複数)⇒核酸医薬品⇒再生医療となる。バイオベンチャーでファブレス形態の新しいビジネスモデルの追求もあることから、プラットフォーム技術の飛び移りを行っている典型的な事例であると考えるが、必ずしも戦略面を否定しているわけではない。この戦略の背景としては C 社に直接ヒアリングしたわけではないが、ステークホルダーの目が厳しく、マスコミで話題になる新しいバイオテクノロジー関連の技術を C 社が扱うことを望んでいることもあるためではないかと推測している。

## 7.6 飛び移りの問題点

ここでは何故、飛び移りが上市困難性を引き起こすのか、その理由を考察したい。重要な技術の Exploitation に専心せず新しいプラットフォーム技術に乗り換えると何故うまく行かないのか、その理由として以下を挙げたい。

【理由】 新しいプラットフォーム技術に乗り換えると、その研究開発プロセスは明確にそれまでのものと異なってしまうことが 1 つの根拠と考えられる。例えば、抗体医薬品から核酸医薬品に飛び移ったとすると、第 6 章の表 7. 抗体医薬品・研究開発プロセスの構造化、の研究開発ステップ No.②からステップ No.⑩まで全く異なることとなり、ステップ No.⑪とステップ No.⑫も前提が変わるためほとんど抗体医薬品のノウハウが活きなくなる。前臨床試験及び臨床試験についても両者で同じ疾患を対象にしたものであっても、詳細は異なってくると思われる。同じプラットフォーム技術内での研究開発であれば、例えば抗体医薬品の場合だと、それまでの抗体医薬での経験・知見が活かせることはあり得るが、プラットフォーム技術が全く異なり、核酸医薬品となった場合には、抗体医薬品での経験はほとんど参考にならないし、実際ほとんどゼロから出直す形とならざるを得なくなる。

## 7.7 本章のまとめ

本章では日本のバイオ医薬品研究開発における科学技術の壁と飛び移りについて説明した。具体的には、第 1 の分岐点・初期参入期での科学技術的課題、第 2 の分岐点・持続継続期での科学技術的課題について示した後、バイオ医薬品研究開発にお

ける深耕“Exploitation”と探索“Exploration”と科学技術の壁と飛び移りについて考察した。飛び移りについては、プラットフォーム技術のデータベース分析により飛び移りの検証を行い、また、飛び移りの事例分析を紹介する中で、飛び移りの問題点についても指摘した。この科学技術の壁と飛び移りについては、本研究独自の切り口に基づいたものであり、前者は本研究のリサーチクエストでの上市困難性及び参入容易性の理由の 1 つ、後者は上市困難性の理由の 1 つとなり得ると考えている。

【注(第 7 章)】

※7-1. 日経バイオテク(2011 年 2 月 14 日)p.9 記事によれば、エーザイ社長へのインタビューで、「(1980 年代) 当時はヒトの抗体が、(バイオで製造) できるとは思っていなかった。1987 年からがんの研究グループにバイオのグループの一部を転用した。バイオの研究グループは消化管ホルモンや、サイトカイン、新しい血液凝固系因子などを開発していた」と記載がある。

## 第 8 章 日本のバイオ医薬品研究開発における技術経営的要素の強い 3 つの壁(リダダンシーの壁、技術の設計・自由度の壁、知識の壁)

### 8.1 リダダンシーの壁

#### 8.1.1 リダダンシーの壁の考え方

リダダンシー(redundancy、冗長性)とは元々建築・建設分野等でも使われているキーワードであるが [佐々木睦朗, 2004]、経営学でも組織の環境を規定する要因間の関係に関する分析で、あいまい性、多義性、不確実性を議論している [小橋勉, 2002]。ここではバイオ医薬品に関してリダダンシーを用いて考察する。

バイオ医薬品にとってリダダンシーは極めて重要な概念と考えている。一般にバイオ医薬品においてリダダンシーについては以下 3 つの考え方が挙げられている [宮坂信之 & 宮島篤, 2004]。①複数の分子がほぼ同様の活性を有している。②1 つの分子がほとんど同一の構造である、異なる遺伝子産物が存在する(由来は異なる分子だが極めて似ているものが存在する)。③1 つの分子が複数の異なる活性(効果)を有する。③については、プレイオトロピー(Pleiotropy、多面発現)と言う言い方もするが、ここではリダダンシーに含めて考えたい。

バイオ医薬品がこのようなリダダンシーを有することは遺伝子組換え技術によりヒトインスリン、ヒト成長ホルモンの研究開発が行われていた 1980 年当時はまだそれほど明確ではなく、その後の様々な研究により明確になっていった。インターフェロンの研究開発で  $\alpha$  型、 $\beta$  型、及び  $\gamma$  型と 3 つのインターフェロンが基本的に同じ抗ウイルス活性及び免疫系細胞の活性化作用を有しており、1980 年代前半に夢の抗ガン剤と期待された TNF(腫瘍壊死因子)  $\alpha$  も LT(リンフォトキシン)  $\alpha$  や LT(リンフォトキシン)  $\beta$  とほぼ同様の生理活性を有している。その結合相手の受容体が一部共通とされている。現在 40 種類ほど知られているインターロイキン類でも、その結合相手の受容体がいくつかのもので共通であり、それ故同じような生理活性を有しているとされている [Kenneth, et al., 2010]。また血液成分である白血球が化学的な刺激物質に向かって遊走する白血球の遊走に関わっているケモカインも 50 種類以上知られているが、共通の結合相手の受容体を用いる場合が多く、1 つのケモカインが複数の受容体を利用することがわかっている [Mantovani, 1999]。

リダダンシーはバイオ医薬品の研究開発にとって大きな障壁となってきた歴史がある。まず、複数の分子がほぼ同様の活性を有していると言う①が障害となったケースを示す。インターフェロンでは、ウイルス感染で誘導される  $\alpha$  型と  $\beta$  型が  $\gamma$  型よりも先行して研究が進んでいたが、 $\gamma$  型は免疫系の細胞が産生しており、抗ウイルス活性及び抗ガン活性が最も高いのではないかと期待され 1980 年代前半にはインターフェロン研究開発の本命とされていた。ところが研究が進展し全貌が明らかになると、 $\gamma$  型は  $\alpha$  型、 $\beta$  型に比べて抗ウイルス活性が一番弱く、またすべてのインターフェロン中抗ガン活性は期待されたほど高くないことがわかった [Baron, et al., 1991]。その後、B 型肝炎ウイルス及び C 型肝炎ウイルスに対するインターフェロンの効果が証明され、抗ウイルス活性の高い  $\alpha$  型と  $\beta$  型のインターフェロンを中心に製品化され、大きな市場を形成している [Ronald, 2005]。次に、由来は異なる分子だが極めて似ているものが存在



すると言う②が障害となったケースとしては、IL2 が挙げられる。米国バイオベンチャー Cetus 社は天然型の IL2 のアミノ酸配列から 2 つのアミノ酸を別のアミノ酸に置換した誘導体の特許化し、天然型で開発を進めていた Roche 社や Immunex 社が特許係争に巻き込まれた [Ronald, 2005]。最後に、1 つの分子が複数の異なる活性(効果)を有すると言う③が障害となったのは例えば TNF $\alpha$  のケースである。1980 年代初頭、国内で繊維大手、中堅製薬等 10 社程度が研究開発競争し、大きな話題となった。しかし研究が進み、ガンの悪液質と言う悪玉物質と同一物質であることが証明され、一気に研究開発が頓挫した [Beutler, et al., 1995] [Klausner, 1987]。また別のケースは以下の通りである。バイオ医薬品勃興の当初からバイオ医薬品の研究開発に参入していた大手食品企業が、IL2 に続き、IL6 を研究開発候補とし、大阪大学と共同研究を実施したが、副作用も多く期待した臨床効果が得られなかった。同社ではその後バイオ医薬品の臨床開発を活発に実施している様子も見られない。さらに別のケースでは、中堅製薬企業 2 社がインターロイキン 1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ) に関して抗ガン剤副作用防止剤として、またもう 1 社はインターロイキン 1 $\alpha$  (IL1 $\alpha$ ) に関して放射線障害防止剤として、共に 1988 年から臨床試験に入ったが、いずれも副作用のために芳しい効果は得られなかったと思われ、上市に向けた話はその後聞こえて来なかった。必要な抗ガン作用と副作用の炎症性作用の分離を遺伝子組換え技術で試みたがうまく行っていないと言う [日経バイオテク, 1989]。

これらの事例でもわかる通り、バイオ医薬品の研究開発において、リダダンシーは障壁となっており、リダダンシーに起因する障壁を以下「リダダンシーの壁」と称することとする。この障壁を強く意識してバイオ医薬品の研究開発を進めないと、先の例にも見られる通り、期待した通りの成果を得てバイオ医薬品の製品化を達成することは難しくなると考える。研究開発開始当初は早期の研究開発断念もあり得るとのスタンスで研究開発を進めることが求められる。このリダダンシーの壁は、本研究のリサーチクエスションでの上市困難性の理由の 1 つとなり得ると考えている。

このリダダンシーの壁によりバイオ医薬品の研究開発は以下の 2 点について影響を受けていると考えている。第 1 にバイオ医薬品研究開発のターゲット分子の探索・スクリーニングが本リダダンシーにより翻弄されること、第 2 にリダダンシーによって特許係争が生じやすいことである。1 点目については、第 6 章の表 8. タンパク医薬品・研究開発プロセスの構造化、の最初のステップに関わっている。先の TNF $\alpha$  やインターフェロン等の事例からもわかるように、複数のターゲット分子がほぼ同様の活性を有している可能性があること(①)、及び 1 つのターゲット分子が複数の異なる薬効を有する(③)可能性がある。①の場合だとインターフェロンのケースでも見られた通り、自社が選定したターゲット以外に競合他社品も同様の薬効を持っている可能性があり、運が悪ければ自社候補品の方が他社品よりも効果が低い可能性がある。この点については事前に比較確認することはほぼ不可能で運任せの色彩が強い。2 点目については、前述の IL2 における特許係争の事例もあるが、新規性・進歩性と言う特許性のうち新規性は遺伝子配列が異なれば満たすが、活性(効果)が同じであれば進歩性については満たさないと言う概念が 1980 年代から 1990 年代にかけて浸透して行き、現在

では先の②に基づく特許係争はこれまでにいくつかの特許係争が発生している。しかし本事実の特許関係者には周知されているため、最早特許係争は発生することはないと思われる。

図 12 にリダンダンシーの影響を受けるバイオ医薬品として、ブロックバスター化に成功した EPO 及び G-CSF と、製品化に失敗した TNF $\alpha$  及び IL6 の違いを示した。EPO と G-CSF では生理活性がシンプルで、リダンダンシーの③1 つの分子が複数の異なる活性(効果)を保有することがなかった。リダンダンシーがなかったわけである。逆に、TNF $\alpha$  と IL6 ではリダンダンシーの③で躓いた。リダンダンシーが存在したということである。



図 12. リダンダンシーの影響を受けるバイオ医薬品

#### 8.1.2 リダンダンシーの壁(応用事例 1)

バイオ医薬品におけるリダンダンシーの考え方を応用して、バイオ医薬品のリダンダンシーに関する 2 つの応用事例を以下紹介する。通常のリダンダンシーの考え方からその考え方を拡大解釈し、以下 2 つの応用事例の場合も、リダンダンシーの壁に含めて考えたい。

1 つ目のリダンダンシーの考え方の応用事例 1 は、プロダクト・イノベーションとプロセス・イノベーションに関わっている。通常の製品や医薬品の中でも低分子医薬品の場合は、Utterback, J.M.により、時間の経過とともに、最初にプロダクト・イノベーションがなされ、その製品ライフサイクルが導入期、成長期、成熟期を経て衰退期に入ると、何らかのプロセス・イノベーションが行われ、また成長期、成熟期に至る。その衰退期にはまた新たなプロセス・イノベーションがなされて行くといった流れになることが示されている [Utterback, 1994]。ところがバイオ医薬品の場合は図 13 通常の製品・低分子医薬品とバイオ医薬品におけるイノベーション・パターンの違い、に示した通り、通常の製品や低分子医薬品の場合と異なり、これまでの開発事例を見ると、プロダクト・イノベーションが繰り返されて製品化が進み(図 13(b))、よりプロダクトレベルでの競争にさらされやすい状況であり、プロセス・イノベーションは静かに進行しているのみといった形となっている。なお通常の製品や医薬品の中でも低分子医薬品の場合等は、基本図 13(a)の通りである。

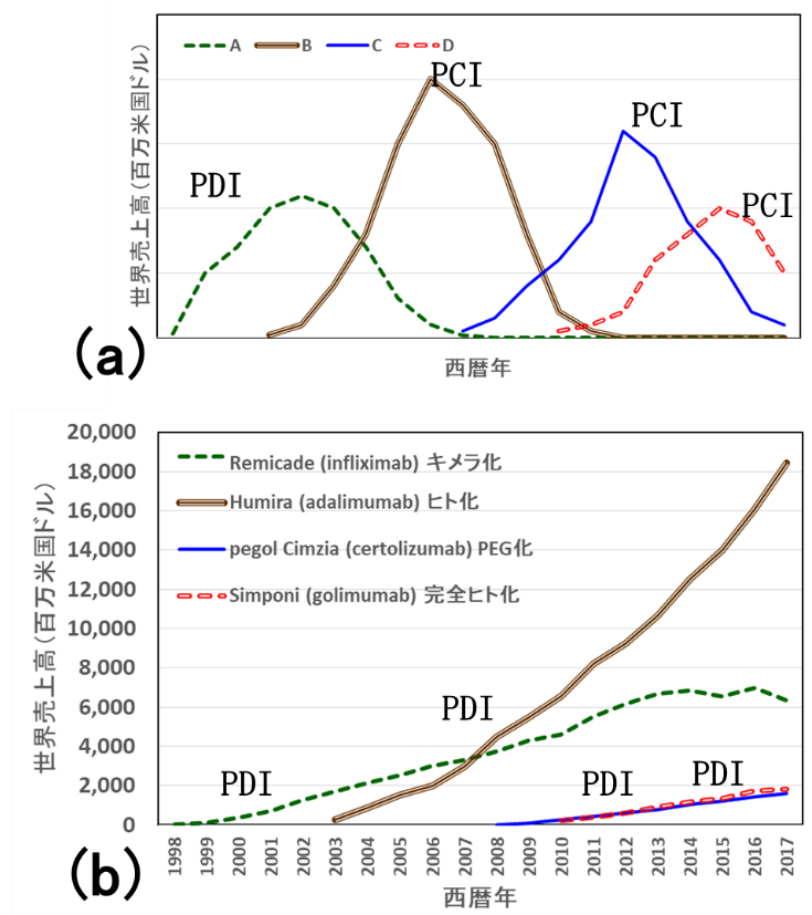


図 13. 通常の製品・低分子医薬品とバイオ医薬品におけるイノベーション・パターンの違い

(a)通常の製品あるいは低分子医薬品 製品 A、B、C、及び D, (b)バイオ医薬品として TNF  $\alpha$  抗体の 4 品目の実際の年度別売上高を記載した, (PDI)プロダクト・イノベーション, (PCI)プロセス・イノベーション

バイオ医薬品の例で図 13(b)には最も端的な事例として関節リウマチ治療用の TNF  $\alpha$  抗体を取り上げた。図作成に当たり、各製品を製造販売している会社のアニュアルレポート及び Biopharmaceutical products in the U.S. and European markets. 4th edition [Ronald, 2005]を参照した。TNF  $\alpha$  抗体の中で、キメラ抗体である Remicade (infliximab)が米国で 1998 年に上市し、次にヒト化抗体 Humira (adalimumab)が米国で 2002 年上市、さらに PEG 修飾ヒト化抗体 pegol Cimzia (certolizumab)が米国で 2008 年、完全ヒト抗体 Simponi (golimumab)が米国で 2009 年に上市されている [Ecker, et al., 2015]。

2 つ目の事例はホジキンリンパ腫や慢性リンパ性白血病治療のための CD20 抗体のケースである。CD20 抗体の中で、キメラ抗体である Rituxan (rituximab) が米国で 1997 年に上市し、順番が前後するがマウス抗体の Zevalin (ibritumomab ti-uxetan)が米国で 2002 年、Bexxar (iodine 131 tositumomab)が米国で 2003 年に上市された。次

にヒト抗体 Arzerra (ofatumumab) が米国で 2009 年に上市しヒト化抗体 Gazyva (obinutuzumab) が米国で 2013 年に上市された [Ecker, et al., 2015]。

3 つ目の事例は乳ガン等治療のための HER2 抗体である。HER2 抗体の中で、ヒト化抗体である Herceptin (trastuzumab) が米国で 1998 年に上市され、同じくさらに 2 つのヒト化抗体で Perjeta (pertuzumab) が米国で 2012 年に上市、Kadcyla (trastuzumab emtansine) が米国で 2013 年に上市された [Ecker, et al., 2015]。

いずれのケースも元々ブロックバスターになる可能性が高そうな有望な抗体医薬品を起点としたプロダクト・イノベーションとなっている。抗体医薬品では副作用の出現率が、ヒトではないマウスのアミノ酸配列を使っていると高くなることがわかっており、副作用が最も少ない抗体がヒト抗体、次にヒト化抗体、キメラ抗体、マウス抗体の順とされている [Sean, et al., 2013]。第 2 章 2.4 でも説明したが、実際抗体医薬品の開発の歴史をたどると、まずはマウス抗体を製品化し、次にキメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体の順で研究開発が進められてきた。先の 3 つの事例では、一部順番が逆転していたところもあるが、ほぼ副作用が少ない抗体医薬が新たに出現している形で、新たなプロダクト・イノベーションが起こっていたと考えている。

抗体医薬品の研究開発が進み、今ではヒト抗体が主流となり、最早マウス抗体やキメラ抗体が用いられることは基本的にはないと思われるが、今後は抗体と何らかの低分子化合物を結合させた抗体薬物複合体 (Antibody Drug Conjugate: ADC) [松村保広, 2016] が増加し、同じようにプロダクト・イノベーションが繰り返される可能性が考えられる。先述の Kadcyla (trastuzumab emtansine) は ADC である。

ところで先にリダンダンシーに関して述べたが、①複数の分子がほぼ同様の活性を有していること、②由来は異なる分子だが極めて似ているものが存在すること、③1 つの分子が複数の異なる活性を有すること、について見ると、TNF  $\alpha$  抗体で見られたようなプロダクト・イノベーションは、色々なタイプの抗体が関節リウマチ治療薬と言う同様の活性 (効果) を示したと考えられるため①に該当している。②については、ヒト化抗体やヒト抗体の場合、前者は例えば人工的に遺伝子配列を分子設計したものだが、後者はヒトの血液から分取したものであるとか、由来は全く異なるが、分子として極めて似ており一部わずかに異なっているだけと言えるため該当する。③についても、CD20 抗体はホジキンリンパ腫や慢性リンパ性白血病治療と言う異なる活性 (効果) を示していることから該当している。すなわちバイオ医薬品研究開発におけるプロダクト・イノベーションにおいては、バイオ医薬品のリダンダンシーが関与していると考えられる。このように、1 つ目のリダンダンシーの考え方の応用事例 1 では、バイオ医薬品研究開発の特性としてプロダクト・イノベーションの連続性を示すことができた。

なお抗体医薬品ではプロセス・イノベーションがなされていないかと言うそうではなく、例えば抗体医薬品の生産方法である、細胞培養での生産性は年々向上し確実にプロセス・イノベーションも進行している [山野範子 & 大政健史, 2017]。しかし相対的に見るとプロダクト・イノベーションはプロセス・イノベーションに比べてインパクトが大きく、結果的にプロセス・イノベーションが連続的に起こっているように見られると考えてい

る。本リダンダンシーの壁の考え方の応用事例 1 で示したことは、日本のバイオ医薬品の研究開発における障壁の 1 つであるリダンダンシーの壁に含めて考えたい。

### 8.1.3 リダンダンシーの壁(応用事例 2)

2 つ目のバイオ医薬品におけるリダンダンシーの考え方の応用事例 2 は、バイオテクノロジーの進歩とバイオ医薬品の研究開発の共進的な進展に関わっている。Murray, F. が組織工学において基礎研究と応用研究の共進プロセスを検討したが [Murray, 2002]、バイオ医薬品研究開発の過程でも基礎研究と応用研究の共進プロセスは認められる。基礎研究では生物医学研究、応用研究では基礎研究から出てきた医薬品候補の製品化と言う基礎と応用の両輪が共進プロセスとして回らないと製品化は難しくなる。それは Murray が指摘した組織工学でも、また吉田秀紀らが指摘した東京大学北森研究室ナノテクノロジープロジェクトでも同様であろう [吉田秀紀, et al., 2007]。

ここでバイオ医薬品研究開発において、バイオテクノロジーの新しい技術が確立されると、すぐに別の研究開発プロセス、例えば製造プロセスや医薬品の評価系に活用される傾向があると言う点を指摘したい。これはバイオテクノロジーが過去 40 年以上の間日進月歩で次々と新しい技術が開発されてきたためであり、またその技術の特性上、ある種リダンダンシーを発揮、すなわち 1)異なる複数のバイオテクノロジー応用技術を用いて、ほぼ同じことができること、2)由来は全く異なるバイオテクノロジー応用技術であるが、極めて似ている技術が存在すること、3)1 つの技術が異なる研究開発上のプロセスに対して有効性を発揮し得るという3点で、上記の特性にもまたバイオ医薬品のリダンダンシーが見えている。これは基礎研究と応用研究の共進プロセスにリダンダンシーが関与しているということである。

1)の例としては、様々な生産手段、例えば大腸菌・酵母・枯草菌・各種動物細胞、及び遺伝子組換え動物・遺伝子組換え植物で、目的とする抗体医薬品やタンパク医薬品を生産することができることや、様々な方法で目的の遺伝子に関する分析が可能なこと等が挙げられる。ゲノム配列を解析する DNA シークエンサーと呼ばれる装置の迅速・高精度化については日進月歩である。

次に 2)の例としては、任意の DNA 合成法が挙げられる。化学合成法あるいは PCR(ポリメラーゼ連鎖反応のことで、DNA や RNA の特定の部分を増幅する方法)及び培養した大腸菌からプラスミド DNA(細胞内であるが核外で複製される DNA)を回収する、全く異なる 3 つの方法で同一の DNA 配列を得ることが現状可能である。

最後に 3)の例としては以下を挙げることができる。

- ・PCR [Mullis & Faloona, 1987]: (前述)
- ・FCM [中内啓光, 1999]: (フローサイトメリー)細胞等を流体中に分散、その流体を細管中に流動、各細胞を光学的に分析する手法
- ・Virus [下遠野邦忠, 1986]: DNA を細胞内に取り込む等各種ウイルスを活用、あるいはウイルスそのものが不純物として除去対象となる

上記 3 つのバイオテクノロジーにおける新技術(PCR、FCM、Virus)が研究開発プロセスの多くの段階に応用され、バイオテクノロジーの進歩と共に共進的にバイオ医薬品の研究開発も進展したと考えている。表 10 に先の 3 つの新規バイオテクノロジー導入により抗体医薬品研究プロセスの各ステップ(表 7)においてどの技術が影響を及ぼすかを示している。表 10 により抗体医薬品の研究プロセスのほとんどのステップに新規バイオテクノロジーの影響が及んでおり、また 3 つの技術が複数のステップに影響を及ぼしていることがわかる。但し、表 7 の開発ステップについては、影響は及んではない。このようにリダンダンシーはバイオ医薬品研究プロセスの各ステップに影響を及ぼしている。1980 年代当初の初期参入期では、PCR 技術はまだ発明されておらず、ウイルスに関する知見もまだ少なく、せいぜい表 10 のステップ No.①、②、及び③で適用され始めた程度で、研究基礎段階の後半や研究応用段階ではまだそれらの技術は活用するには至っていなかった。そのため、リダンダンシーの壁の考え方の応用事例 2 で示したことは、日本のバイオ医薬品の研究開発における障壁の 1 つであるリダンダンシーの壁に含めることができると考えている。

表 10. 抗体医薬品・研究プロセスと新規バイオテクノロジー導入

	No	ステップ	新規バイオテクノロジーの導入※
研究	①	研究開発ターゲットのスクリーニング(抗原探索と設定)	F, V
	②	発現ベクター作製(含ヒト化抗体作製技術)	F, V
	③	抗体発現動物細胞作製(ベクタートランスフェクション)	V
	④	最適抗体発現細胞スクリーニング(高発現と培養最適化)	P, F
	⑤	最適抗体医薬としての評価系・スクリーニング	V
	⑥	細胞大量培養検討(アップストリーム:基礎)	P, F, V
	⑦	精製方法検討(ダウンストリーム:基礎)	P, V
	⑧	細胞大量培養検討(アップストリーム:工業化スケール)	P, V
	⑨	精製方法検討(ダウンストリーム:工業化スケール)	P, V
	⑩	細胞バンク構築	P, F, V
	⑪	原薬品質規格化	P, V
	⑫	最適製剤化検討	

※新規バイオ技術導入 F=FCM、V=Virus、P=PCR

## 8.2 技術の設計・自由度の壁

### 8.2.1 技術のロジカル設計及び技術の自由度について

#### 8.2.1.1 技術のロジカル設計とは

本研究では、バイオ医薬品及びその研究開発の技術経営的視点での特性として、技術のロジカル設計及び技術の自由度と言う独自の概念を基に考察を行っている。最初に技術のロジカル設計について説明する。現状大半のバイオ医薬品製造企業では、様々な学会や論文の情報によると、第 6 章の表 7 に示した研究開発プロセスにより抗体医薬の研究開発を進めている。表 7 に示した各研究開発ステップに関して、技

術の設計がロジカルに可能な場合、すなわち計画・設計すればおおよそ計画・設計意図通りに目的が達成できる場合、ロジカル設計が「可」と表記した(表 11)。一方技術の設計がロジカルにはできない場合とは、計画・設計してもその意図通りには事が進まず、結果は偶然に委ねられ、結果的にできるまで試行錯誤を重ねると言う場合のことである。この場合をロジカル設計が「不可」と表記した。なおエレクトロニクス分野では、「論理設計」は(例えばマイクロプロセッサの論理設計等)、基本概念となっている。しかし、バイオ医薬品分野では通常この考え方をを用いることはほとんどないと言える。

例として挙げると、遺伝子組換えを行うためには、発現ベクターの作製が必要になるが、発現ベクターの作製は遺伝子組換え技術 [Cohen, et al., 1973]、1993 年にノーベル賞を受賞した Mullis, K.B. の PCR (polymerase chain reaction) 技術 [Mullis & Faloona, 1987] をはじめ、先人たちの努力の賜物として、現在計画・設計すれば確実にできるようになっており、偶然に任せたり試行錯誤したりする必要はない。発現ベクターの作製は典型的なロジカル設計可能なステップである。現状、抗体医薬品の研究開発プロセスの各ステップでは、ロジカル設計が可能か否かについて、可/不可と表 11 に記載した。ロジカル設計が可能な方が、医薬品として必要な要素(例えば、より活性が高いであるとか)を容易に取り込むことができ、また迅速かつ確実に製品化を進めることが可能となることから、新しい医薬品としてバイオ医薬品の研究開発を行うには有利に働くと考えている。次に表 12 にタンパク医薬品・研究開発プロセスのロジカル設計可否について示した。また表 13 には低分子医薬品・研究開発プロセスのロジカル設計可否について示した。表 12 及び表 13 においても、医薬品の研究開発プロセスの各ステップでは、ロジカル設計が可能か否かについては、表 11 と同様に可/不可と記載した。ここで図 14 の上部に、技術のロジカル設計の考え方を模式的に示した。

表 11. 抗体医薬品・研究開発プロセスと技術のロジカル設計・自由度

	No	ステップ	ロジカル設計※1 (可/不可)	技術の自由度※2
研究基礎	①	研究開発ターゲットのスクリーニング(抗原探索と設定)	不可	High
	②	発現ベクター作製(含ヒト化抗体作製技術)	可	High
	③	抗体発現動物細胞作製(ベクタートランスフェクション)	不可	Middle
	④	最適抗体発現細胞スクリーニング(高発現と培養最適化)	不可	High
	⑤	最適抗体医薬としての評価系・スクリーニング	可	High
	⑥	細胞培養検討(アップストリーム:基礎)	不可	High
	⑦	精製方法検討(ダウンストリーム:基礎)	可	High
研究応用	⑧	細胞大量培養検討(アップストリーム:工業化スケール)	可	Middle
	⑨	精製方法検討(ダウンストリーム:工業化スケール)	可	Low
	⑩	細胞バンク構築	可	Low
	⑪	原薬品質規格化	可	Low
	⑫	最適製剤化検討	可	Low

※1 ロジカル設計可は各ステップで技術の設計がロジカルに可能な場合

※2 実施内容の自由度 自由度低 Low<Middle<High 自由度高



表 12. タンパク医薬品・研究開発プロセスと技術のロジカル設計・自由度

	No	ステップ	ロジカル設計※1 (可/不可)	技術の自由度※2
研究基礎	①	研究開発ターゲットのスクリーニング(新規遺伝子探索)	不可	High
	②	生物評価系での再スクリーニングによる生物活性確認	不可	High
	③	発現ベクター作製	可	Middle
	④	目的タンパク発現細胞作製(ベクタートランスフェクション)	不可	Middle
	⑤	最適発現株スクリーニング(高発現と培養最適化)	不可	Middle
	⑥	細胞培養検討(アップストリーム:基礎)	不可	High
	⑦	精製方法検討(ダウンストリーム:基礎)	不可	High
研究応用	⑧	細胞大量培養検討(アップストリーム:工業化スケール)	不可	High
	⑨	精製方法検討(ダウンストリーム:工業化スケール)	不可	High
	⑩	細胞バンク構築	可	Low
	⑪	原薬品質規格化	可	Low
	⑫	最適製剤化検討	可	Low

※1 ロジカル設計可は各ステップで技術の設計がロジカルに可能な場合

※2 実施内容の自由度 自由度低 Low<Middle<High 自由度高

表 13. 低分子医薬品・研究開発プロセスと技術のロジカル設計・自由度

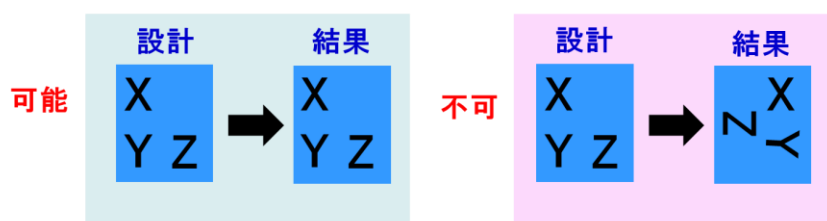
	No	ステップ	ロジカル設計※1 (可/不可)	技術の自由度※2
研究基礎	①	研究開発ターゲットのスクリーニング(候補物質探索と設定)	不可	High
	②	候補化合物及び誘導体合成・作製(小スケール、多候補)	可	High
	③	評価系での再スクリーニングによる最適化合物選別	不可	High
	④	目的化合物の大量合成(合成ラボプロセス検討)	不可	High
	⑤	目的化合物の精製(ラボプロセス検討)	不可	Middle
	⑥	製剤化方法検討(基礎検討)	不可	Middle
研究応用	⑦	合成プロセス検討(工業化スケール)	不可	Low
	⑧	精製プロセス検討(工業化スケール)	不可	Low
	⑨	品質規格化	可	Low
	⑩	最適製剤化検討	可	Low

※1 ロジカル設計可は各ステップで技術の設計がロジカルに可能な場合

※2 実施内容の自由度 自由度低 Low<Middle<High 自由度高



### 【技術のロジカル設計】



### 【技術の自由度】



図 14. 技術のロジカル設計・自由度

#### 8.2.1.2 技術の自由度とは

次に技術の自由度について説明する。ある目的で研究を行う場合、その目的を達成するための方法論として、例えばある技術 a、技術 b、技術 c、技術 d そして技術 e と、5 つの技術のどれを使っても目的を達成することが可能な場合、本研究では技術の自由度が高い (High) と表現している。逆に、ある目的で研究を行う場合、その目的を達成するための方法論として、ある技術 a しか活用できないといった場合、本研究では技術の自由度が低い (Low) と表現している。図 14. 技術のロジカル設計・自由度の下部に技術の自由度に関して模式的に示した。

例えば、抗体医薬品の精製方法検討 (ダウンストリーム基礎) (表 11 のステップ No.⑦) と、タンパク医薬品の精製方法検討 (ダウンストリーム基礎) (表 12 のステップ No.⑦) では、いずれも技術の自由度は High となっているが、第 2 章の 2.4.5 に遺伝子組換えタンパク質及び遺伝子組換えモノクローナル抗体の精製方法として、イオン交換、疎水、アフィニティクロマトグラフィーが主に用いられる、とあるように、複数の技術が精製に活用可能であることが示されているが、このことを意味している。

抗体ターゲットの探索 (スクリーニング) 技術 (表 11 のステップ No.①) と、抗体医薬の細胞バンク構築や原薬品質規格化 (表 11 のステップ No.⑩及び NO.⑪) を実施する技術と比較して考えると、前者は技術の自由度が高く、後者は技術の自由度が低いと考えている。表 11、表 12、及び表 13 の技術の自由度の見方については、各研究開発プロセスで技術の自由度、すなわちある技術による実施内容の自由度を 3 段階で相対評価し、Low は最も自由度が低く、High は最も自由度が高い、両者の中間を Middle として技術の自由度を表記した。具体的にはこの後、これらの根拠を検証して行く。

#### 8.2.1.3 ロジカル設計・自由度に関する検討・目的

本検討・目的としては、独自に提示した技術のロジカル設計・自由度の考え方を基にして、技術経営的視点でバイオ医薬品及びその研究開発の特性分析を行うことにある。これまでのバイオ医薬品及びその研究開発において大きな影響を与えたものとして、バイオ医薬品における技術のロジカル設計・自由度の変化があると見ている。この変化の影響を特に強く受けた国が日本であると筆者は考えている。第1章の1.2 本研究の背景で述べたように、日本でのバイオ医薬品産業の状況は、現状、欧米に比べて遅れが目立つものとなっている。この理由の一つとして、バイオ医薬品における技術のロジカル設計・自由度の変化に日本が乗り遅れたためと見ており、それ故、技術のロジカル設計・自由度について考察するにあたり、日本の状況を調べることが重要だと考えている。そのため本研究では、日本のバイオ医薬品の研究開発の状況分析をベースに、欧米と比べながら検討を行うこととしたい。

#### 8.2.1.4 検証方法

##### 8.2.1.4.1 抗体医薬品・研究開発プロセスの構造化

抗体医薬品・研究開発プロセス各ステップでのロジカル設計の可否、技術の自由度の高低の判断については、具体的な事例を基に決定した。その際表 11 の抗体医薬品・研究開発プロセスをベースにし、表 12 のタンパク医薬品及び表 13 の低分子医薬品の各ステップでのロジカル設計の可否、技術の自由度の高低と対比しながら考えた。

##### 8.2.1.4.2 抗体医薬品の研究開発における汎用化技術（培養・精製）の日本特許（登録）による検証

具体的な検証の方法は以下の通りである。特許調査支援システム PatentSquare (Panasonic Solution Technologies)を用いて日本の特許（登録）について、特許の各書誌事項について、IPC (International Patent Classification: 国際特許分類) 及びキーワードを用いて、特許のヒット件数やその特許の記載内容について具体的に閲覧・精査した。まず登録特許名称中の、キーワードとして「抗体」を用いて検索した。同時に、IPC で遺伝子組換え関連で必須の分類番号である C12N を用いて全特許について検索を行った。C12N は微生物または酵素; その組成物; 微生物の増殖、保存、維持; 突然変異、または遺伝子工学; 培地である。次に抗体と C12N の積を導き、遺伝子組換え関連での抗体について、日本の登録特許件数を導いた。次に全登録特許の公告・登録日の西暦年を基に、先の抗体と C12N の積の、1983 年から 2017 年までの各年毎のヒット件数を算出した(①)。2 つ目は、登録特許の実施例中の、キーワードとして「プロテイン A」を用いて検索した。これと先の①の積のヒット件数を算出し、①と同様に、全登録特許の公告・登録日の西暦年を基に、①とプロテイン A の積の、1983 年から 2017 年までの各年毎のヒット件数を算出した(②)。3 つ目は、登録特許の実施例中の、

キーワードとして「イオン交換」を用いて検索した。これと①の積のヒット件数を算出し、全登録特許の公告・登録日の西暦年を基に、①とイオン交換の積の、1983 年から 2017 年までの各年毎のヒット件数を算出した(③)。最後 4 つ目には、登録特許の実施例中の、キーワードとして「CHO 細胞」を用いて検索した。CHO (Chinese Hamster Ovary) 細胞とは、バイオ医薬品で遺伝子組換え技術を用いて糖鎖が付加した糖タンパク質としてのバイオ医薬品(抗体医薬品を含む)を産生するための標準的な宿主細胞である [Fischer, et al., 2015]。これと①の積のヒット件数を算出し、全登録特許の公告・登録日の西暦年を基に、①と CHO 細胞の積の、1983 年から 2017 年までの各年毎のヒット件数を算出した(④)。

#### 8.2.1.4.3 最適抗体医薬品のロジカル設計についての日本特許(登録)による検証

具体的な検証の方法は以下の通りである。特許調査支援システム PatentSquare を用いて日本の特許(登録)に関し、特許の各書誌事項について、IPC のサブクラスである C12N、A61K、及び C07K を用いて検索した。A61K は医薬用、歯科用又は化粧用製剤、C07K はペプチドに分類されている。こうして検索してきた特許から、実際に特許内容を見ながら、人体用の抗体医薬品として研究開発を進めていると思われる特許を抽出し、一方、同様にして非抗体のタンパク医薬品としての候補特許も抽出した。こうして抽出した抗体医薬品と非抗体のタンパク医薬品の特許から、特許中の実施例に記載されている特許の対象化合物数(タンパクベース)、そしてその実施例に記載されている特許の対象化合物(タンパクベース)として使用されている具体的な名称(記号)を確認した。

#### 8.2.1.5 検証結果

##### 8.2.1.5.1 抗体医薬品・研究開発プロセスの構造化の結果(技術のロジカル設計)

抗体医薬品の構造化した研究開発プロセスのロジカル設計の可否について、タンパク医薬品及び低分子医薬品の研究開発プロセスと比べながら、各ステップについて判断した。その判断根拠を表 14 にまとめた。ここでは表 14 に記載していない事項について以下記載する。まずタンパク医薬品の No.①及び No.②のステップについては第 6 章の 6.4 で説明した。また抗体医薬品の No.⑤のステップがタンパク医薬品には存在していないことも説明した。この抗体医薬品の No.⑤のステップのロジカル設計は可と考えている。ノウハウとして蓄積した様々な評価系を使って、最適抗体医薬として相応しい構造の抗体医薬を評価・スクリーニングを行っている。この点については後述する。抗体医薬品とタンパク医薬品のその他の相違点としては、No.⑦、⑧、⑨のステップにおいて、抗体医薬品では技術のロジカル設計では可であるが、タンパク医薬品では不可となっていることも挙げられる。この点についても後述する。

表 14. 技術のロジカル設計・自由度の判断根拠(抗体医薬品・研究開発プロセス)

	No	ロジカル設計 (可/不可)	判断の理由
研究基礎	①	不可	スクリーニングで試行錯誤を行うことになり、本ロジカル設計の定義から、ロジカル設計とは言えない。様々な評価系を駆使して、目的の候補物、抗体医薬品の場合は標的抗原を探索することとなる。やれば必ず達成できるとは限らない。
	②	可	発現ベクターの作製は、遺伝子組換え技術、酵素技術やPCR技術を駆使して、現在計画・設計すれば確実にできるようになっており、偶然に任せたり試行錯誤したりする必要はない。
	③	不可	抗体を発現する動物細胞を作製するステップであり、動物細胞中、何番の染色体のどこの部位に、目的抗体を発現する遺伝子が挿入されるかは現在の科学力ではコントロールできない。それ故、ロジカル設計は不可と言える。
	④	不可	目的抗体の高発現細胞を探し、その見出した細胞を用いて培養での最適化を行うことになるが、これもロジカル設計は不可である。高発現細胞の探索で常法通り、スクリーニングを行うが、この段階も試行錯誤で、様々な新しい技術も導入しながらトライするものの、多くの場合思うように高発現細胞を得ることができず数ヶ月を要することもあり得るのが現状である。
	⑤	可	ノウハウとして蓄積した様々な評価系を使って、最適抗体医薬として相応しい構造の抗体医薬を評価・スクリーニングを行っている。
	⑥	不可	抗体医薬を発現する細胞の培養は、タンパク医薬を発現する細胞よりは、基本細胞の性質は似ていることから扱いやすいとは言えるが、それでもロジカル設計可とは言えない。抗体の物性が若干異なり、また目的抗体遺伝子の、細胞の染色体への挿入位置の差異によっても細胞の性質が異なってくることから、自由自在に思ったような細胞大量培養を実施することはまだ困難な現状である。
	⑦	可	本文で説明
研究応用	⑧	可	本文で説明
	⑨	可	本文で説明
	⑩	可	ガイドラインであるInternational Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) のQ5D、すなわち、「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析」に準拠して行う必要がある。Q5Dに則り、ロジカルに細胞バンク構築が可能である。
	⑪	可	ICHのQ5Aである「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」、Q5Bである「組換えDNA技術を用いたタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析」、Q5Cである「生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験」、Q5Eである「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価」、及びQ6Bである「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の規格及び試験方法の設定」に準拠しロジカルに実施が可能である。
	⑫	可	ICHのQ8である「製剤開発に関するガイドラインの改定」に基づき、ロジカルに実施が可能となっている。
	No	技術の自由度	判断の理由
研究基礎	①	High	ある程度自由に目的とする抗体を探索・設定、実施することが可能であり、技術の自由度はHighである。既に抗原としてその構造やその性質が明確となったものに対して抗体医薬としての可能性を追求する場合や、そもそも抗原としての構造も未知で、その存在自体が不明である細胞上に存在する抗原を、抗体医薬品のターゲットとして活用する場合等、抗体ターゲット探索の方法論はいくつも存在する。
	②	High	ヒト抗体作製技術を含んでいるために技術の自由度が高くなっている。ヒト抗体作製技術は現状ある程度バラエティーに富んだ方法論、例えばファージディスプレイ法やトランスジェニックマウスを用いた方法等が存在しており、選択の幅が広いためである。
	③	Middle	抗体発現動物細胞作製のステップは、単に既存技術で実施するだけであり、自由度はMiddleである。
	④	High	本文で説明
	⑤	High	既に方法論的にある程度固まったやり方というわけではなく、ある程度自由に実施者の裁量で方法論を設定可能である。
	⑥	High	様々な技術の適用が可能のため、Highである。
	⑦	High	様々な技術の適用が可能。プロテインAクロマトグラフィーやイオン交換クロマトグラフィーを用いる標準化方法もあるが、それらと別のタンパク質精製手法との組合せにおいては選択の余地は広く自由度は高い。
研究応用	⑧	Middle	GHO細胞を中心とする細胞株の活用で大量培養のノウハウの確立が進み、また医薬品生産であることから、技術の自由度は中程度である。
	⑨	Low	プロテインAクロマトグラフィーやイオン交換クロマトグラフィーを用いる標準化が進み、工業化段階でのノウハウ蓄積が深まり、また医薬品としての生産であることから、品質管理等も考慮するとある程度固まった方法で実施可能で、技術の自由度は低い。
	⑩	Low	ICHのガイドラインにしたがって検討を進めることが必須である。また実際、あくまでも医薬品の製造であることから使用実績を含め安全性がきちんと担保されたものでなければならぬため、使用可能な資材も法的に限定され、また実際現状の科学技術では技術的にも実現可能なことが限定されている。
	⑪	Low	
	⑫	Low	

#### 8.2.1.5.2 抗体医薬品・研究開発プロセスの構造化の結果(技術の自由度)

技術の自由度の見方で留意すべきことは、表 11 の研究基礎段階と研究応用段階では技術の自由度の位置付けが異なることである。ラボでの研究基礎段階では技術の自由度が高いほど医薬品研究開発のハードルは低くなるが、研究応用段階では技術の自由度が低くても、医薬品として当局から認可を貰うには全く問題ないし、むしろ指定された技術的方法に準拠しなくてはならない。

抗体医薬品の研究開発プロセスの自由度についても、タンパク医薬品及び低分子医薬品の研究開発プロセスと比べながら、各ステップについて判断しその判断根拠を表 14 にまとめた。表 14 記載以外では、タンパク医薬品の No.②のステップは評価系の選別等を自由に設定できるため、技術の自由度が High としている。表 11 の No.④のステップについては後述する。

#### 8.2.1.5.3 抗体医薬品の研究開発における汎用化技術(培養・精製)の日本特許(登録)による検証結果

8.2.1.4.2 の抗体医薬品の研究開発における汎用化技術(培養・精製)の日本特許(登録)による検証記載の方法に基づき、図 15. 年次別抗体関連登録特許件数(日本)を作成した。

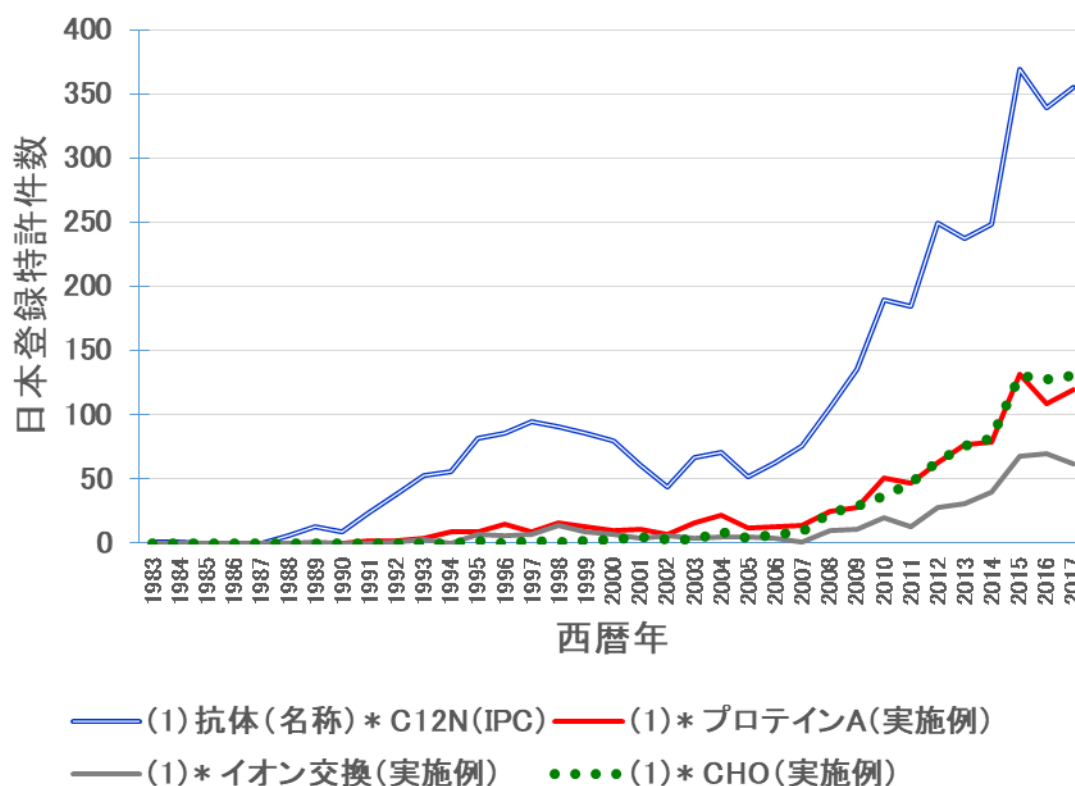


図 15. 年次別抗体関連登録特許件数(日本)

#### 8.2.1.5.4 最適抗体医薬品のロジカル設計についての日本特許（登録）による検証結果

本章 8.2.1.4.3 最適抗体医薬品のロジカル設計についての日本特許（登録）による検証記載の方法で、人体用の抗体医薬品として研究開発を進めていると思われる特許を 39 件抽出し、一方、同様にして非抗体のタンパク医薬品としての候補特許も 31 件抽出した。こうして抽出した抗体医薬品と非抗体のタンパク医薬品の特許から、特許中の実施例に記載されている特許の対象化合物数（タンパクベース）、そしてその実施例に記載されている特許の対象化合物（タンパクベース）として使用されている具体的な名称（記号）を確認、抗体医薬品に関しては表 15、そして非抗体医薬品、すなわちタンパク医薬品について表 16 にまとめた。

検証の結果、タンパク医薬品の登録特許実施例中対象化合物数平均は、 $1.2 \pm 0.09$  個（標準誤差）であったが、抗体医薬品登録特許の実施例中対象化合物数平均は、 $5.4 \pm 0.93$  個（標準誤差）となった。すなわち両者の特許実施例中の対象化合物数平均で 4 倍以上の大きな差異が認められた。

表 15. 抗体医薬品の登録特許(日本)一覧

NO.	出願人名	製品名	特許 番号	実施例中 対象化合物 数(タンパク ベース)	実施例中 対象化合物名称(タンパクベース)
1	中外製薬	IL6レセプター抗体	2998976	1	マウス抗体ハイブリドーマ
2	シェリング	IL4抗体	2843674	2	人間化抗体h25D1、人間化抗体h25D2
3	ケンブリッジユニバーシティ	CD18抗体	3626753	1	ヒト化抗体
4	味の素	IL2R $\gamma$ 抗体	3844519	2	抗体GP-2、抗体GP-4
5	化学及血清療法研究所	HIV抗体	3855071	1	ヒト型化C25抗体
6	協和発酵キリン	CCR4抗体	3926153	1	KM2760
7	小野薬品/本庶佑	PD-1抗体	4409430	1	抗マウスPD-1抗体
8	中外製薬	NR10 抗体	5139517	13	H0L0, H28L17, H30L17, H34L17, H42L17, H44L17, H46L17, H57L17, H71L17, H78L17, H92L17, H97L17, H98L17
9	Boehringer Ingelheim	CD37抗体	5238000	7	A, B, C, D, H, I, K
10	Regeneron Pharmaceuticals	IL4受容体抗体	5291802	5	H4H083P, H4H094P, H4H095P, H4H098P, H4H099P
11	ImClone	マクロファージ刺激タンパク質受容体(ROD)抗体	5324593	2	RON6, RON8
12	Medarex	IP-10抗体	5466691	5	6A5(batch 2), 8F6, 6B10, 10A12S, 1D4
13	Eli Lilly	ヘプシジン抗体	5469076	5	3.23, 3.12, 3.6, 3.9, Hu22
14	Baxter	MIF抗体	5502752	1	Bax9
15	MedImmune	IL13抗体	5519567	3	IgG4抗体: BAK502G9, BAK1167F2, BAK1183H4
16	Medarex	LAG-3抗体	5647981	6	25F7, 26H10, 25E3, 8B7, 11F2, 17E5
17	Morphotek	GM抗体(IgM)	5654986	1	AB527
18	中外製薬	Anexelektro (AXL) 抗体	5669732	4	H47/L0, H47/L11, H50/L0, H50/L11
19	Pfizer	CCR2抗体	5685535	11	4.40.3, 4.22.3, 4.39.3, 4.9.2, 4.6.3, 4.48.3, 4.41.1, 4.3.1, 4.52.1, 4.59.2, 4.24.3
20	Eli Lilly	$\alpha$ -Met抗体	5688027	6	D11-8B, D11-C27G3, D11-S17Y, C8-H24I, C8-6, C8-co16
21	第一三共	EPHA2抗体	5688433	4	hSH348-1-T1, hSH348-1-T3, hSH357-1-T1, hSH357-1-T3
22	Eli Lilly	フェロポーチン1抗体	5713917	4	3D8, 4A10-3, Comni II, 12.2-4
23	Zymogenetics	IL21抗体	5745274	3	362.78.1, 366.328.10.63, 366.552.11.31
24	NovoNordisk	KIR抗体	5770142	2	1-4F1, 1-7F9
25	Roche	アンギオポエチン2抗体	5814317	2	Ang2i-LG06, Ang2i-LC08
26	Merck Serono	IL22RA抗体	5818804	1	280.346.TS
27	Genentech	VEGF-C抗体	5818805	3	VEGF-C VC1.12.4 DANA, VEGF-C VC4.5 DANA, VEGF-C VC4.5
28	第一三共	ROBO4抗体	5897205	6	H-1040, H-1140, H-1143, H-2040, H-2140, H-2143
29	第一三共	B7-H3抗体	5917498	11	M30-H1-L1, M30-H1-L2, M30-H1-L3, M30-H1-L4, M30-H4-L1, M30-H4-L2, M30-H4-L3, M30-H4-L4, M30-H1-L5, M30-H1-L6, M30-H1-L7
30	Genentech	D因子抗体	5918794	6	抗D因子Fab315, 抗D因子Fab416, 抗D因子Fab345, 抗D因子Fab250, 抗D因子Fab56, 抗D因子Fab111
31	ノボ・ノルディスク	NKG2D抗体	5933646	4	ヒト抗体16F16, 16F31, MS, 21F2
32	Amgen	ALK-1抗体	5947840	15	1.11.1, 1.12.1(M291/D19A), 1.13.1, 1.27.1, 1.29.1, 1.31.1, 1.162.1, 1.183.1, 4.24.1, 4.38.1, 4.58.1, 4.62.1, 4.68.1, 4.72.1, 5.13.1
33	Abbvie	RGMA抗体	5986123	3	h5F9.21, h5F9.23, h5F9.25
34	エーザイ	XCR1抗体	5989096	2	ヒト型抗ヒトXCR1抗体HK1L2, HK5L5
35	中外製薬	Epiregulin抗体	6010551	10	$\alpha$ H-G1/cL-k, H87-Gld/LB-k, H205-Gld/L53-k, H206-Gld/L53-k, H231-Gld/L53-k, H240-Gld/L53-k, H205-Gld/L73-k, H206-Gld/L73-k, H231-Gld/L73-k, H240-Gld/L73-k
36	Bayer	TFPI抗体	6025570	4	2A8-200, 2A8-9, 2A8-17, 4B7-D62R
37	大日本住友製薬	CD81抗体	6029470	26	抗ヒトCD81抗体002-A07及び005-C01, 002-A07, 001-B06, 002-B05, 002-B07, 002-C02, 002-C09, 002-D03, 002-D08, 002-D10, 002-F01, 002-F05, 002-F07, 002-H02, 002-H03, 003-A10, 003-A11, 003-D07, 003-F08, 002-A07 N113G, 002-A07 N113Q, 002-A07 B113S, 002-A07 S115A, 002-A07 S115G, 002-A07 S115N
38	アステラス製薬	CTGF抗体	6040943	2	完全ヒト型37-45, 完全ヒト型37-45-MH1
39	Regeneron Pharmaceuticals	CD48抗体	6096117	24	H4H1769Na, H4H1769Pa, H4H1769Nb, H4H1769Pb, H4H1770N, H4H1770P, H4H1771N, H4H1771P, H4H1772N, H4H1772P, H4H1774N, H4H1774P, H4H1775N, H4H1775P, H4H1778N, H4H1778P, H4H1779N, H4H1779P, H4H1781N, H4H1781P, H4H1789Na, H4H1789Pa, H4H1789Nb, H4H1789Pb



表 16. タンパク医薬品（非抗体医薬品）の登録特許（日本）一覧

NO.	出願人名	製品名	特許番号	実施例中対象化合物数(タンパクベース)	実施例中対象化合物名称(タンパクベース)
1	旭化成ファーマ	トロンボモジュリン	2738428	1	本発明のペプチド
2	武田薬品	ヒトIL2	2601199	1	rIL-2
3	味の素	ヒト造血系細胞増殖増強因子	2612158	2	HCGPF-19, HCGPF-31
4	Amgen	幹細胞因子	2657113	1	幹細胞因子
5	三共	脂肪細胞化抑制因子	2752819	1	脂肪細胞化抑制因子
6	Scios Nova	酸性ヒト線維芽細胞成長因子	2761513	1	酸性ヒトFGF
7	Genentech	白血球インターフェロン	2792813	1	HuIFN- $\alpha$ II1
8	アメリカ合衆国	ヒト単球走化性因子MCF	2893112	1	ヒト単球走化性因子MCF
9	Genetics Institute	ナチュラルキラー細胞刺激因子	2893653	1	ヒトNKSF
10	三菱化学	ヒト肝実質細胞増殖因子	2963163	1	hHGF
11	キリンビール	ヒトTPO	2991640	2	HTF1F1クローン, h6T(1-163)
12	ヘキスト・マリオン・ルセル	ヒトMP52	2997549	1	MP52
13	Amgen	インターロイキン1インヒビター	3192651	1	IL1-i
14	サイトシグナル研究所	単球又はマクロファージ遊走因子	3488459	1	E-rHT-LGF
15	第一サントリーファーマ	巨核球増殖分化因子	3521936	1	巨核球増殖分化因子
16	理化学研究所	IP3結合ポリペプチド	3538611	3	T734, T604, G224
17	林原生物化学研究所	インターフェロン $\gamma$ 産生誘導タンパク質	3542763	1	インターフェロン $\gamma$ 産生誘導タンパク質
18	鈴木和男	白血球活性化因子	3637087	2	LECT2a, LECT2b
19	ジェネティックス・インステチュート	IL12 p40	3652365	1	p40KD及びp30KDサブユニットより構成
20	Immunex	インターロイキン15	3689111	1	hIL-15
21	科学技術振興機構	hAMSH	3764286	1	hAMSHの一部
22	三共	破骨細胞の分化・成熟抑制タンパク質	3793180	1	OCIF
23	ジェフェリーエスルピン	ケラチンタンパク成長因子	3802292	1	KGF
24	協和醗酵、平岡篤信	造血幹細胞増殖因子(SCGF)	4086904	1	SCGF
25	東洋紡	単球成熟分化因子	4122530	1	rMMDF
26	旭化成	新規ヒトデルター2	4171528	2	分泌型新規ヒトデルター2蛋白質(HD2EX), 分泌型新規ヒトデルターのIgG1Fcキメラ蛋白質(HD2EXIg)
27	Amgen	B7-L	4584536	1	B7-Lポリペプチド/Fc
28	武田薬品	タヒキニン様ポリペプチド	4676608	1	ATTポリペプチド
29	ガルファーマ	ガレクチン9改変体	4792390	1	G9NG(null)
30	ザ ボード オブ リージョンツ, ザ ユニバーシティ オブ テキサス システム	トロンピンペプチド誘導	5044829	1	TP508
31	Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Science PLA	ヒトヘパトポイエチン	5390397	1	ヒトHPPCn

## 8.2.1.6 検証のまとめ

### 8.2.1.6.1 検証結果を受けて

表 11 では抗体医薬品の研究基礎段階での精製方法検討ステップ(N0.⑦)では、ロジカル設計を可とし、また研究応用段階の細胞大量培養検討ステップ(No.⑧)においても可としていた。これはタンパク医薬品の場合(表 12)は両者不可であることから真逆であり、抗体医薬品の特徴的な部分である。この要因として、抗体医薬品の精製の場合は抗体に特異的に結合するプロテイン A クロマトグラフィー [Low, et al., 2007]、及び汎用的な精製技術であり、工業的なプロセスでも使いやすいイオン交換クロマトグラフィー [Liu, et al., 2010]、一方、培養の場合は抗体を大量発現する宿主としてのCHO細胞 [Fischer, et al., 2015]の存在を取り上げ、今回検証を行った。抗体医薬品



ではその精製に際して現状ほとんどの場合、プロテイン A クロマトグラフィーを用いていることから、抗体医薬品の精製の基礎的検討は試行錯誤に実施することなく、プロテイン A クロマトグラフィーを中心に据えて検討が可能であること、加えて世界的にプロテイン A クロマトグラフィーとの組み合わせで精製検討も進んできている。そのため基礎そして工業化スケールでの検討が実施しやすく、またベースとしてプロテイン A クロマトグラフィーを使った方法で実施するためノウハウの蓄積が進みやすくなっていると言える。実際、プロテイン A クロマトグラフィーとの組合せで、イオン交換クロマトグラフィーが高頻度で使われている。登録特許の実施例を分析した図 15 の結果を見ても、プロテイン A クロマトグラフィーだけではなく、イオン交換クロマトグラフィーの記載も近年増加し、使われていることがわかる。培養においては、図 15 の結果から、CHO 細胞についても近年同様に増加し、頻繁に使われてきていることがわかる。

これらの背景には、抗体医薬品が基本的に異なる抗原を認識する抗体医薬品であっても、抗原を認識する抗原認識部位の一部の構造が異なるのみで、その他大部分のアミノ酸配列は同一であることから基本的な性質がかなり類似しており、一度ある抗体医薬品で培養と精製を、CHO 細胞とプロテイン A クロマトグラフィー及びイオン交換クロマトグラフィーで最適化しておく、次の 2 品目からの抗体医薬製品については最初の抗体医薬品での経験やノウハウが生きてくると言える。今や抗体医薬品の研究開発を行っている世界の大手製薬会社では少なくとも 10 年以上の経験を蓄積しているため(後述する表 17 参照)、培養と精製で核となる CHO 細胞とプロテイン A クロマトグラフィー及びイオン交換クロマトグラフィーについては、抗体医薬品の研究開発において汎用化してきていると考えている。一方タンパク医薬品の場合は、基本的に毎回研究開発のターゲット分子が全く異なり、そのため分子の物性も全く異なることから、培養の場合、宿主が大腸菌、酵母等の微生物かあるいは動物細胞(CHO 細胞・BHK 細胞等)と様々な選択肢からの選択となり、毎回対象物毎に試行錯誤して最適な培養方法を探索している状況である。

また、タンパク医薬品の精製の基礎的検討も、確実に活用可能となる技術が基本的になく、試行錯誤することとなり、工業化スケールでの検討においても、毎回異なる方法で実施するためノウハウの蓄積が進みにくくなっている。そのため表 11 の抗体医薬品のステップ No.⑦及び No.⑨の精製方法検討はロジカル設計が可となっているが、表 12 のタンパク医薬品のステップ No.⑦及び No.⑨の精製方法検討は不可となっている。次に表 11 の抗体医薬品のステップ No.⑧の細胞大量培養検討(アップストリーム:工業化スケール)では、精製の場合のプロテイン A クロマトグラフィーのような絶対的な方法はまだ確立されてはいないが、先述の精製の場合と同様に、工業化スケールにおいては同じ抗体分子を生産する培養方法であり、用いる細胞株も基本的に同じ種類のものを用いることから、ノウハウの蓄積は進んでおり、ロジカル設計は可能と見ている。しかし表 11 の No.⑥の細胞培養検討(アップストリーム:基礎)ではまだロジカル設計ができるには至っているとは言えず、試行錯誤で最適解を求めている側面は否めない。次に低分子医薬品と抗体医薬品で比較する。基本的にこれら 2 者間の研究開発ステップは、最終段階以外はかなり異なっている。低分子医薬品の研究開発ステッ

プでは、候補化合物や誘導体合成・作製(小スケール)と品質規格化ではロジカル設計は可と言えるが、その他の大量合成や精製、工業化のステップではロジカル設計は難しいと思われる。上記タンパク医薬品と同じく、基本品目毎に全く異なる有機合成反応に基づいて目的化合物を合成するため、ノウハウの蓄積も進みにくく、大量合成につきものの予期せぬ反応や事態は起こり得る。

次に技術の自由度に関して考察する。表 11 の抗体医薬品の No.④の最適抗体発現細胞スクリーニングのステップでは、自由度は High であるが、表 12 のタンパク医薬品の No.⑤のステップでは自由度は Middle であった。この点については本章 8.2.1.5.3 の検証結果を基に、以下のように考えている。抗体医薬品とタンパク医薬品でそれらを生産する細胞が、抗体医薬品の場合その多くが現状 CHO 細胞であり、図 15 の通り、登録特許中の実施例記載の抗体及び CHO 細胞に関する記述情報は近年増加している。実際様々な手法で高発現化と培養最適化がなされており、抗体医薬の場合はその自由度は高くなっていると言える。一方、タンパク医薬品では、抗体や CHO 細胞の場合ほど増加はしていないことから、情報量の差異が広がっていると見ている。それ故、先の判断となっている。

さて次に、本章 8.2.1.5.4 での検証結果について考察する。この検証は登録特許実施例中のタンパクベースでの化合物数をカウントしたものである。この方法自体は早乙女らも低分子医薬品での評価に用いている[早乙女周子 & 田中秀穂, 2010]。今回本研究では、糖鎖あるいは何らかの化学的な修飾によるものはカウントしていない。また比較に用いた登録特許も、バイオ医薬品としての遺伝子組換え技術をベースとした技術のロジカル設計と技術の自由度を見るために、基本何らかの誘導体(タンパクもしくは抗体)に関するものではなく、新規な化合物(タンパクもしくは抗体)で物質特許を取得したものを対象としている。さて先述の通り、表 11 の抗体医薬品の No.⑤のステップのロジカル設計は可となっている。ノウハウとして蓄積した様々な評価系を使って、最適抗体医薬として相応しい構造の抗体医薬を評価・スクリーニングを行っているステップで、その検証のために、表 15 及び表 16 の分析を行った。先の結果で示した通り、タンパク医薬品の登録特許実施例中対象化合物数平均と抗体医薬品登録特許の実施例中対象化合物数平均は 4 倍以上の大きな差異が認められた。ところで表 15 には中外製薬の第 6010551 号が記載されているが、この特許を見ると、①抗体の安定性を表すパラメーターとして、示差走査熱量分析計によるドメインの熱融解温度( $T_m$ )値を指標、②抗体タンパク質凝集体の形成、タンパク質分解、及びタンパク質断片化を評価する最も一般的かつ最も簡単方法である液体クロマトを用いたサイズ排除クロマトで分析、③動物実験しやすいように、ヒトと非ヒト動物(サル等)間の種交差反応性を付与と記載されており、単にあるパラメーターを分析測定だけではなく、測定しつつ、遺伝子組換え技術で抗体のアミノ酸配列を改変、目標値を達成し、そのことで抗体医薬品として最も成功する確率が経験上高くなるような抗体分子を自在に作り出している。これは正にロジカル設計であり、それを実現していることがわかる。最も成功する確率が経験上高くなるような抗体分子を自在に作り出しているが故に、抗体医薬品登録特許の実施例中対象化合物数平均が 5 個を超え、タンパク医薬品の場合、1 つの登録

特許で1化合物の記載しかできていないのに対して、4倍以上の化合物数の記載が可能となっており、特許の権利化確率、及び医薬品としての成功確率もその分高くなっていると見ている。また、表 11 の抗体医薬品の No.⑤の最適抗体医薬としての評価系・スクリーニングのステップは技術の自由度は High であり、既に方法論的にある程度固まったやり方と言うわけではなく、ある程度自由に実施者の裁量で方法論を設定することが可能と見ている。上記の中外製薬の日本登録特許(第 6010551 号)の例でも色々な方法を用いていたが、他の会社がこの方法と全く同じと言うわけではないことも、表 15 記載の特許を分析することで判明している。

表 11、表 12、及び表 13 で比較して分析した通り、抗体医薬品ではタンパク医薬品とは異なり、研究応用段階の細胞大量培養検討(アップストリーム)及び精製方法検討(ダウンストリーム)ではもはや技術のロジカル設計も可能となり、製品アーキテクチャの考え方で言うモジュラー的なプロセスとなっていると考えている。この理由は、抗体医薬品はターゲットである抗原と結合するごく一部の構造はターゲット毎に異なるが、その他の大部分は基本的にすべて同じ構造(アミノ酸配列)であり、したがって効果は異なるが、基本的な性質や安全性についてもほぼ同様と考えてよいことがわかってきているためである。そのため先にも述べたが、培養や精製において抗体特有のノウハウが確立されており、モジュラー的なプロセスが既に適用されている。先行研究として挙げた Pisano [Pisano, 2008]は、バイオ医薬品産業は典型的なすり合わせ(インテグラル)産業であると指摘していたが、抗体医薬の出現後は製造プロセスのモジュラー化が進んでいると考えている。

ここで以上をまとめ、技術のロジカル設計と技術の自由度と言う2つの指標を基に、抗体医薬品、タンパク医薬品、及び低分子医薬品間で、ラボでの研究基礎段階及び研究応用段階それぞれで比較すると、研究基礎段階では、タンパク医薬品と低分子医薬品では技術のロジカル設計が1ステップのみで可に対して、抗体医薬品は技術のロジカル設計で3ステップにおいて可となっていることから、抗体医薬品は研究基礎段階で技術のロジカル設計がしやすいと言える。一方、技術の自由度も、抗体医薬品>タンパク医薬品>低分子医薬品の順で、自由度が高いと言える。このように研究基礎段階において抗体医薬品は、医薬品の研究開発上のハードルを下げ得る状況となっていると思われる。一方、研究応用段階では、抗体医薬品ではすべてのステップで技術のロジカル設計が可能となっているのに対して、タンパク医薬品と低分子医薬品では技術のロジカル設計が、それぞれ3ステップと2ステップで可となっているのみである。

一方、技術の自由度については、研究基礎段階と研究応用段階では技術の自由度の位置付けが異なることに留意し、研究基礎段階の High、研究応用段階の Low の数を指標に比べると、抗体医薬品>低分子医薬品>タンパク医薬品の順で、自由度が高いと見ることができる。すなわち、技術のロジカル設計と技術の自由度両方で考えると、抗体医薬品が最も医薬品の研究開発上のハードルを下げ得る状況となっていると考えられる。技術のロジカル設計、次いで技術の自由度に関して、抗体医薬品・研究開発プロセスの構造化の結果を示したが、技術経営研究においてこのような分析は新しいアプローチではないかと考えている。

ところで、この分析で何がわかったのかと言うと、本研究では、1) 研究開発の速度が上がるであろうことと、2) 不確実性が減少するであろうこと、という 2 点が挙げられる。そしてこの 2 つが実現できれば、上市抗体医薬品数も増加すると思われる。研究開発の速度が上がるか否かについては、表 17 に臨床試験段階における抗体医薬品の品目数を挙げた(PhRMA のレポート)。Monoclonal Antibodies の総計数は、2000 年、2004 年、2008 年、そして 2013 年と年を経るごとに臨床試験段階の品目数が増加していることが明確である。臨床試験における研究開発が確実に加速している。次に製薬企業世界トップ 20 社に入っている 9 社を選び個別に品目数を調べた。Roche 社を選んでいるのは、グループ企業である Genentech 社と重複するためである。表 17 記載の通り、9 社共に年を経るごとに臨床試験段階の品目数が増加していた。なかでも最も古くから本格的にバイオ医薬品の研究開発を行っている、Genentech 社は 2000 年の段階から他の 8 社に比べて臨床開発品目数が多い。表の最後に 9 社合計の合計品目数と全体に対する比率を記載しているが、年を経るごとに 9 社の全体に対する比率が高まっていることがわかる。これは Genentech 社及び Amgen 社以外の大手製薬企業が 2000 年前後から M&A 等を行い、バイオ医薬品、特に抗体医薬品の研究開発に注力していったためと考えられる。一方、日本での研究開発の速度については適切な資料がないが、図 15 を見ても、抗体を登録特許のタイトルに付けた数が近年増加していることから、研究開発の速度が上昇していると考えている。

また不確実性も確実に減少してきている。不確実性を藤本ら指摘の原因不確実性を用いて考察する[藤本隆宏 & 安本雅典, 2000]。原因不確実性とは、狙った成果(製品機能)をもたらす製品設計を見つけにくいという意味である。高い薬効を持つ分子構造を容易に製品設計できるかとの観点で見ると、抗体医薬品は先述の通り製造プロセスのモジュラー化が進行しておりロジカルに製品設計できること、及び最適抗体医薬を求めて抗体分子側を改変しながら確立した評価系を用いて繰り返しスクリーニングを実施できることから、原因不確実性は低分子医薬品よりも低くなっている。表 15 で登録特許中の実施例記載の対象化合物数も多くなり、複数の候補化合物からの医薬品として最適な化合物を選択できる状況となっていると考えている。生体内に存在する機能を有している分子をそのまま医薬品化(タンパク医薬品)、あるいはその生体内での活性を抑制している(抗体医薬品)ため、薬効については従来の低分子医薬品に比べると、かなりクリアであり、結果不確実性についても低分子医薬品よりも低いと言える。結果不確実性とは所与の製品設計(製品構造)がもたらす結果の全貌を予測しにくいという意味である。

次に上市抗体医薬品数については、Ecker らが 2015 年に米国と欧州での 1982 年以降の上市品目数を報告している[Ecker, et al., 2015]。2000 年頃までに上市した抗体医薬品については一部既に市場から撤退しているが、2000 年代以降の上市品目数は確実に増加を示している。以上見てきた通り、研究開発の速度が上がり、かつ不確実性が減少したと言うことで、実際上市抗体医薬品数も増加していることがわかった。

表 17. 臨床試験段階における抗体医薬品の品目数

	Phase	Year			
		2000	2004	2008	2013
<b>Monoclonal Antibodies</b>	<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>76</b>	<b>192</b>	<b>338</b>
<b>Amgen (US)</b>	<b>PhaseI</b>	0	0	9	17
	<b>PhaseII</b>	0	3	8	13
	<b>PhaseIII</b>	0	0	3	5
	<b>Application submitted</b>	0	0	0	2
<b>Genentech (US)</b>	<b>PhaseI</b>	0	2	8	16
	<b>PhaseII</b>	4	5	13	16
	<b>PhaseIII</b>	5	7	8	11
	<b>Application submitted</b>	0	1	0	2
<b>Pfizer (US)</b>	<b>PhaseI</b>	0	0	7	8
	<b>PhaseII</b>	0	0	3	9
	<b>PhaseIII</b>	0	0	0	2
	<b>Application submitted</b>	0	0	0	0
<b>Novartis (Switzerland)</b>	<b>PhaseI</b>	0	0	6	8
	<b>PhaseII</b>	0	1	7	15
	<b>PhaseIII</b>	2	1	2	7
	<b>Application submitted</b>	0	0	0	1
<b>Merck (US)</b>	<b>PhaseI</b>	0	0	1	1
	<b>PhaseII</b>	0	0	0	2
	<b>PhaseIII</b>	0	0	0	2
	<b>Application submitted</b>	0	0	0	0
<b>Sanofi (France)</b>	<b>PhaseI</b>	0	0	5	11
	<b>PhaseII</b>	0	0	0	6
	<b>PhaseIII</b>	0	0	1	2
	<b>Application submitted</b>	0	0	0	0
<b>GlaxoSmithKline (UK)</b>	<b>PhaseI</b>	1	1	7	9
	<b>PhaseII</b>	0	2	5	7
	<b>PhaseIII</b>	0	0	4	3
	<b>Application submitted</b>	0	0	0	0
<b>Bristol-Myers Squibb (US)</b>	<b>PhaseI</b>	1	0	0	7
	<b>PhaseII</b>	0	0	2	5
	<b>PhaseIII</b>	0	1	2	5
	<b>Application submitted</b>	0	0	0	0
<b>Bayer (Germany)</b>	<b>PhaseI</b>	1	0	2	4
	<b>PhaseII</b>	0	0	0	0
	<b>PhaseIII</b>	0	0	1	0
	<b>Application submitted</b>	0	0	0	0
<b>9 companies total</b>		<b>14 (23.7%)</b>	<b>24 (31.6%)</b>	<b>104 (54.2%)</b>	<b>196 (58.0%)</b>

\* PhRMA の Report: NEDICINES IN DEVELOPMENT Biotechnology、2000 年、2004 年、2008 年、2013 年版に基づき、Monoclonal Antibodies 分類の品目数を企業毎に記載した。9 companies total の括弧内には全体に占める比率を記載した。

#### 8.2.1.6.2 技術の設計・自由度の壁

これまでに技術のロジカル設計・自由度について、バイオ医薬品、特に抗体医薬品を例にして詳しく見てきた。1980 年代にバイオ医薬品の研究開発が開始された当初、技術のロジカル設計は容易ではなく、また研究基礎段階の技術の自由度も高くはなく、医薬品として製品化して行くためにどのように研究開発を進めて行ったらよいかの羅針盤もない混迷した状況であった。しかし日本の場合、1980 年当初微生物発酵及び酵素関連技術の水準が高く、発酵生産物の分離・精製プロセスについても、抗生物質の生産量が世界一で、研究者・技術者の質量両面の充実は欧米に劣っているとは思えない状況であった [Edwards, et al., 1984]。実際、日本の研究開発力を評価する声もあり [Tanaka, 1985]、インスリンとヒト成長ホルモンでは米国に後れを取ったが、一部のインターフェロンや  $\text{TNF}\alpha$  の基礎研究では日本企業も欧米と肩を並べる状況で [Edwards, et al., 1984]、発酵生産技術に強みがあった中外製薬及びキリンビールによる EPO と G-CSF の医薬化では、米国 Amgen 社と特許係争を演じるほどになっていた。そのため当初自信を持って取り組んだが、基本的にオールドバイオである微生物発酵技術ではロジカルに製品設計できていたわけではなく、ランダムスクリーニングと言う形で試行錯誤することで製品化を実現していた。それ故、日本の場合は 1980 年代の状況にはむしろ適合していた。加えて、1980 年代のバイオ医薬品の研究開発の中心は、遺伝子組換え微生物を宿主とした方法論で、微生物培養に絶対的な自信を持っていた日本としては本分野への参入ハードルを比較的低くする要因となった。本分野へ参入した異業種企業の多くは、微生物発酵生産の経験があり、強みを持っていた。表 18 に 1980 年代にバイオ医薬品に初期参入した主な日本企業を示した。製薬企業及び非製薬企業合計 18 社中、微生物発酵に関わっていなかった企業は 5 社のみで、残り 13 社は抗生物質生産やアミノ酸生産等微生物発酵に関わっていた。非製薬企業では 12 社中、8 社が微生物発酵生産に関わっていた。しかし第 1 章で説明した通り、バイオ医薬品の研究開発に参入していた日本企業の多くはバイオ医薬品の上市には成功せず、1990 年代に低迷期に突入し、多くは撤退していった。

この理由としては、TPA で東洋紡等が Genentech 社に特許係争で敗れたことに代表される特許係争での敗北 [Thomas, et al., 1995]、抗体医薬品の副作用低減化技術構築ができず、研究開発品目が枯渇していったことが挙げられるが、それ以外に技術のロジカル設計及び技術の自由度に基づく障壁があったと筆者は考えている。そこで、技術のロジカル設計及び技術の自由度に基づく障壁を本研究では「技術の設計・自由度の壁」と呼ぶこととする。この技術の設計・自由度の壁は、これまでの説明の通り、初期参入期中心に本研究のリサーチクエストでの上市困難性の理由の 1 つとなり得ると考えている。バイオ医薬品の研究開発が開始された 1980 年代にはバイオ医薬品の中ではそのほとんどがタンパク医薬品の研究開発であったが、その段階では表 12 の通り、研究の基礎段階では技術のロジカル設計はほとんど不可であり、また研究の応用段階でも細胞バンク構築、原薬品質規格化、及び最適製剤化検討においても表 12 では技術のロジカル設計は可としているが、1980 年代ではまだ技術的にも全くの手探り段階で、可と言い切れる状況ではなかったと考えている。一方技術の自由度

についても、細胞培養技術やタンパク精製技術もまだまだ発展途上であり、自由度が表 12 の通りではなく、記載よりも自由度がまだ低い段階であったと見ている。しかし、2000 年以降抗体医薬品の本格的な登場と共に技術のロジカル設計・自由度の壁のハードルも低下してきたと思われる。この点については本研究でこれまでに説明してきた通りである。但し、日本については欧米に比べて技術のロジカル設計・技術の自由度の壁のハードルの低下時期は遅れたと考えている。この理由としては、日本の場合、抗体医薬品が現時点まで、日本が研究開発を主導して上市した抗体医薬品が、IL6 受容体抗体 [Oldfield, et al., 2009]、PD-1 抗体 [Deeks, 2014] 及び CCR4 抗体 [Subramaniam, et al., 2012] の 3 品目しかいないため、全般的に経験やノウハウの蓄積不足で、欧米での成功例を見ながら学習してきたためであろうと考えている。

表 18. 1980 年代にバイオ医薬品に初期参入した主な日本企業

分類	会社名	微生物発酵工業生産経験事例 (1989年当時)
製薬	武田薬品工業	抗生物質
	塩野義製薬	抗生物質
	山之内製薬	抗生物質
	三共	抗生物質
	中外製薬	抗生物質&免疫賦活剤
	湧永製薬	無
非製薬	三菱化成	無(1957年抗生物質撤退)
	住友化学	無
	旭化成 (東洋醸造)	清酒
	東レ	無(1971年より細胞培養でのIFN $\beta$ 研究)
	東洋紡	無(1971年より生化学用試薬酵素)
	帝人	無
	宝酒造	アミノ酸等受託生産
	味の素	アミノ酸
	キリンビール	ビール
	サントリー	ウイスキー
	協和発酵工業	アミノ酸&抗生物質
	林原生物化学 研究所	糖類の発酵生産



#### 8.2.1.7 技術の設計・自由度の壁・まとめ

本研究では、独自に提示した技術のロジカル設計・自由度の観点から、バイオ医薬品の研究開発プロセスの構造化を行い、技術のロジカル設計・自由度について、研究開発プロセスの各ステップにおける評価を試みた。その結果、抗体医薬品はタンパク医薬品よりもロジカル設計がしやすくなっており、技術の自由度も医薬品の上市に向け有利な状況であり、総じて研究開発上のハードルが下がってきていることがわかった。またバイオ医薬品産業は一般的に不確実性が高い産業と言われているが、今回の分析の結果、不確実性が減少し、そして、特に抗体医薬品では研究開発の速度が上がり、上市抗体医薬品数も増加していることがわかった。ロジカル設計及び技術の自由度について、技術的に実現可能な場合は新技術構築による目的製品実現への欧米研究者を中心にした執着心がドライビングフォースとなり、ロジカル設計を実現し、技術の自由度を高めてきたと推論している。

これまでのバイオ医薬品及びその研究開発において大きな影響を与えたものとして、バイオ医薬品における技術のロジカル設計・自由度の変化があり、欧米では抗体医薬品の本格的な登場と共に技術のロジカル設計・自由度の壁のハードルも低下してきたが、抗体医薬品の開発に乗り遅れた日本は欧米に遅れながらも、ようやく最近になって技術の設計・自由度の壁のハードルが低下してきたと見ている。

### 8.2.2 新しい抗体探索の事例紹介

#### 8.2.2.1 新しい抗体探索について

現在隆盛を極める抗体医薬品であるが、2000 年頃に関節リウマチに対する治療薬として華々しく登場していた TNF  $\alpha$  抗体 Remicade 等も近いうちに低分子医薬品に置き換えられると言う見方もあった。しかし現実はその後 15 年以上を経てもそのようにはなっていない。また当時言われていたことで、かつ現在でも言われていることであるが、抗体医薬品のターゲットとなる抗原が枯渇してきていると言う考えもある。

赤羽はバイオ医薬品（抗体医薬品）の研究開発動向調査で、抗体の標的分子の広がり調べた [赤羽宏友, 2015]。これによると、承認された抗体医薬品 47 品目の標的分子は 31 種類であった。内訳は、CD（白血球分化抗原）分子が 15 品目、増殖因子が 8 品目、サイトカインが 9 品目で、これら 3 分類で全体の 65%を占めており大部分であった。これに対して、開発中の抗体医薬品 488 品目に関して、標的が不明な場合を除き、抗体の標的分子は 232 種類であった。標的分子が特定できた 433 の開発品目の内訳は、CD 分子が 70、増殖因子 80、サイトカイン 93 品目であり、バラエティーに富んでいた。これら 3 分類の全体での比率は 56%であり、その他の標的分子も増加し、抗体医薬品の標的分子の種類は大きく広がっているように思われた。

抗体医薬品のターゲットとなる抗原の枯渇については、本研究の技術のロジカル設計・自由度の話が関わっていると考えている。そして新たな抗体候補探索は以下の理由で可能だと見ている。表 11 記載の抗体医薬品・研究開発のステップ No.①の技術の自由度では、Highとなっている。表 14 の技術のロジカル設計・自由度の判断根拠には、



「ある程度自由に目的とする抗体を探索・設定、実施することが可能であり、技術の自由度は High である。既に抗原としてその構造やその性質が明確となったものに対して抗体医薬としての可能性を追求する場合や、そもそも抗原としての構造も未知で、その存在自体が不明である細胞上に存在する抗原を、抗体医薬品のターゲットとして活用する場合等、抗体ターゲット探索の方法論はいくつも存在する」としている。また、関根は抗体医薬品シーズ候補探索として、ゲノム関連のいくつかの日本国内のプロジェクトを挙げている [関根進, 2009]。他に抗体医薬品シーズ候補探索としては、細胞そのものを用いてシーズ探索することで抗体候補を見出すことも考えられる。筆者は実際、抗体医薬品の研究開発を行い、以下の方法で新しい抗体探索を行った。

#### 8.2.2.2 新しい抗体探索の事例

感作抗原として、急性骨髄性白血病患者由来ヒト骨髄芽球様細胞である KG-1 細胞を用いた。この KG-1 細胞を常法通り培養し、BALB/c マウスに感作抗原として皮下注射した。1 週間毎に同様の細胞の皮下注射を実施し(4 回)、5 回目に最終免疫として細胞を腹腔内に注射した。最終免疫から 4 日後に、マウスから脾臓を摘出、脾臓細胞を回収した。これに対し、融合相手の X63 細胞由来の骨髄腫細胞である P3-NSI/1-Ag4-1 細胞(略称 NS-1 細胞)を調整、次に、脾臓細胞及び NS-1 細胞をそれぞれ洗浄した後、脾臓細胞及び NS-1 細胞を混合した。PEG 溶液[ポリエチレングリコール 4,000]を加え、培地を適量入れて、細胞濃度を調製後、細胞をプレートにまいた。薬剤を培地に添加し培養を行い、培養上清中の抗体活性を測定した。抗体活性測定により抗体を産生している細胞群から、目的の抗体を産生している単一の細胞(ハイブリドーマ)を分離するためにシングルセルクローニングを実施した。こうして抗体を産生している細胞(ハイブリドーマ)を得た。HSCA 抗体シリーズと名付け、4 種類の新しい抗体を取得し、そのうち 1 つについては論文報告を行った [Ohara, et al., 2002] [Kyoizumi, et al., 2004]。

本方法は 1980 年代から用いられているモノクローナル抗体を取得する基本的な方法ではあるが [谷内昭 & 高橋利忠, 1985]、上記では KG-1 細胞と言う細胞を用いてマウスに免疫し抗体を取得した。この細胞を種々の細胞に置き換えることで、原理的にほとんど際限なくモノクローナル抗体を取得することが可能と考えられる。例えば、ヒト白血球分化抗原に関する国際ワークショップ(HLDA)では、造血系の細胞に関してクラスター分類を行い、CD(Cluster of Differentiation)番号を付しており、CD1 から始まり、現在 CD371 まで番号が付されている [Pablo, et al., 2015]。造血系の細胞だけでもそれだけの数のヒト白血球分化抗原に対する抗体が明確化されており、それらを発現している細胞もそれ以上存在することになる。

## 8.3 知識の壁

### 8.3.1 知識の壁とは

バイオ医薬品を研究開発し製品化するための知識面での大きな障壁・課題のことを本研究では、「知識の壁」と呼ぶこととする。知識の壁とは、バイオ医薬品作りのために必要な新しい知見やノウハウという知識を持たずに研究開発を行い頓挫する障壁と考えている。この知識の壁は本研究のリサーチクエストンでの上市困難性の理由の1つとなり得ると考えている。

#### 8.3.1.1 知識の壁を考えるための日本での事例

知識の壁を失敗事例と成功事例の両方から考えることとした。最初に、製品化に失敗した事例を挙げ、簡単に分析することとする。次に日本で研究開発された3つの抗体医薬品及び1つのタンパク医薬品の事例を用いて考察を進める。これらは実際には製品化・上市に成功していることから、逆に、成功事例から、医薬品を作り、製品化するための知識とは何かを考えることとなる。

さて、製品化に失敗した事例としては第5章で示した、【事例1】中堅製薬会社A社、及び【事例2】大手食品メーカーB社である。A社、B社共に、新薬、特に革新的な医薬品の研究開発と製品化の経験が乏しい会社であった。A社はバイオ医薬品の研究開発への参入も早く、世界的に有名な米国の研究者との共同研究も早くから実施し、話題を集めた。B社も豊富な資金力及び卓越した醸造技術を背景に、精力的にバイオ医薬品を複数品目同時に、研究開発を進めた。しかしA社の場合、肝心の臨床試験に進む前に撤退を決め、B社の場合は、自社で医薬事業を、時間をかけて育てて行くまでには至らず、事業自体を製薬会社に移管し、バイオ医薬品分野から撤退した。この理由としては、薬作りの中でも、臨床試験以降の「開発」部分に関しての知見・経験が不足していたためと考えている。これらの事例では結局、知識の壁にバイオ医薬品の製品化、あるいはバイオ医薬品事業の継続を阻まれたと理解している。

さてここから、日本で研究開発された3つの抗体医薬品及び1つのタンパク医薬品の上市成功事例を示して行きたい。1つ目の抗体医薬品の事例は、3章でも説明した中外製薬の可溶性IL6受容体抗体Actemra(tocilizumab)である。これは世界のブロックバスターの中で日本の製薬会社が主導的に研究開発を行い上市に至ったバイオ医薬品目の1つである。世界のブロックバスターの仲間入りをしていることから、本製品の研究開発は成功したと見ても構わないと考えている。中外製薬は、持続継続期にもEPO(1990年)やG-CSF(1991年)の製品化に成功した日本では数少ないバイオ医薬品の成功企業と考えている[西島正弘 & 川崎ナナ, 2013]。2つ目の抗体医薬品の事例は、3章でも説明した小野薬品のPD-1抗体Opdivo(nivolumab)である。

3つ目の抗体医薬品の事例は、協和発酵キリンのCCR4抗体Poteligeo(mogamulizumab)である。協和発酵キリンは1996年に東京大学松島らと共同研究を開始し、ヒトCCR4(C-C chemokine receptor type 4)に対するマウスモノクローナル抗体取得に成功した[小畑長英, et al., 2012][石井俊彦, 2013]。この抗体をヒト型IgG1

に変換した後、2001年に名古屋市立大学上田らと成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)治療に関する共同研究に着手した[小畑長英, et al., 2012]。ATLはヒトT細胞白血病ウイルスⅠ型(HTLV-Ⅰ)による悪性の血液腫瘍である。HTLV-Ⅰ感染患者は日本の南西部、カリブ海沿岸、中央アフリカ等に多く、ATL患者も同様で、ATLは日本ではリンパ腫患者に占める割合は2割以上とされていた[石井俊彦, 2013]。協和発酵キリンはCCR4抗体については、当初の研究開発の目標としては、CCR4がアレルギーの重症化に関わることから抗アレルギー薬として考えていたが、抗体医薬特有の抗原性の副作用の問題からリスクが懸念された。そこでATLに関して上田らと取り組むことになった[石井俊彦, 2013]。しかしATLは日本で年間発症者数が1,000名と言う稀少疾患であり、企業の収益性を考えると疑問視されたが、協和発酵キリンの松田社長の決断で進めることとなった[塚崎朝子, 2014]。協和発酵キリンとしては、既に抗体のガン細胞等への殺傷効果である抗体依存性細胞障害活性(ADCC)を飛躍的に高める技術(POTELLIGENT技術)を研究開発し2000年に特許出願していた[塚崎朝子, 2014]。この技術は抗体の糖鎖のうちフコースのみ結合しないように抗体の構造を改変したものである。そこで協和発酵キリンはCCR4抗体についてもPOTELLIGENT技術を適用することにした。2006年にCCR4抗体の日本国内臨床試験が開始された。第Ⅰ相試験では16名にCCR4抗体が投与され、第Ⅱ相試験では26名のうち、完全寛解(CR)が8名、部分寛解(PR)が5名で奏効率は50%であった。第Ⅰ相試験での評判で稀少疾患用医薬品に指定されたこともあり、2011年日本で製造販売承認を申請でき、2012年にATLに関して承認されるに至った[小畑長英, et al., 2012][塚崎朝子, 2014]。日本以外ではまだ承認は得られていない。

最後にタンパク医薬品の事例で、旭化成ファーマのThrombomodulin(Thrombomodulin alfa)を挙げる。旭化成ファーマはバイオ医薬品の初期参入期にも活躍した会社で、前述のTNF $\alpha$ 以外に、TPAについても先陣争いを演じた歴史がある。両者ともに製品化には至らなかったが、旭化成ファーマ自身により、TNF $\alpha$ の研究開発を通じて遺伝子工学技術を、TPAでは大量細胞培養技術を社内に確立していったと言う[本田剛一, et al., 2011]。これらのバイオ医薬品に次いで旭化成ファーマが研究開発の候補に挙げたのが抗血液凝固作用を持つThrombomodulinであった[本田剛一, et al., 2011]。Thrombomodulinについては、1982年に米国オクラホマ大学のEsmonらがウサギの肺より純化に成功したのが最初で、1984年に鹿児島大学から米国ワシントン大学に留学中の丸山らがヒトのThrombomodulinの純化に成功し、日本では三重大大学の鈴木らがウシのThrombomodulinの精製を1984年に発表した[本田剛一, et al., 2011]。これらの報告を受けて、旭化成ファーマは、1985年に鹿児島大学、三重大大学との3者での共同研究を開始した[本田剛一, et al., 2011]。ヒトThrombomodulinの研究開発は世界で激しい競争となったが、1985年に鈴木らがヒト肺からThrombomodulin精製に成功し、アミノ酸配列を決定、1987年には遺伝子クローニングにも成功し、特許取得に成功した[本田剛一, et al., 2011]。ヒトThrombomodulin分子全体であると水に難溶性であることから、医薬品化を考えたメイン3つのみの構造物で硫酸糖鎖が未結合のもの(Recomodulin)を医薬品化することと

した。Recomodulin は糖鎖を含有し複雑な構造の糖タンパク質であったため、動物細胞を用いて培養する必要がある、先の TPA での経験も活かしながら Recomodulin の製造プロセスを構築した [本田剛一, et al., 2011] [鈴木宏治, 2009]。

そして 1992 年から臨床試験を開始した。対象は汎発性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation, DIC) であったが、従来 DIC の臨床試験は各基礎疾患の患者をすべてまとめて評価していた。旭化成ファーマの Recomodulin の臨床試験では、代表的な造血器悪性腫瘍と感染症だけに絞った上で、それぞれで目標症例数を定め、有効性、安全性を評価できるようにして実施した [本田剛一, et al., 2011]。こうして時間を要したものの 2006 年に日本で製造販売承認申請を行い、2008 年に製造販売承認を取得した [本田剛一, et al., 2011] [鈴木宏治, 2009]。

#### 8.3.1.2 Web of Science Core Collection を用いたバイオ医薬品の分析 1

2000 年以降で日本の製薬会社が主導的に研究開発を行い上市に至ったバイオ医薬品としては、これまでに具体的に事例を紹介した 4 製品が代表的なものと言える。そこでこれら 4 品目についていくつかの指標を用いて以下の分析を行った。基本的には世界を代表する学術文献データベースである Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics 社)を用いて分析した。学術論文に関する情報を用いた様々な評価指標、すなわち引用レポート数、被引用数、平均引用数(論文ごと)、h-index、g-index、Hg-index、A-index、R-index、individual h-index、individual h-index(hI)、及び h-score の平均著者人数に関して分析した。

h-index とは論文の量と質の両面から定量化を試みた指標で論文数と被引用数を比較して算出する [Hirsch, 2005] [清水毅志, 2009]。具体的には、対象となる研究者が発表した論文のうち、被引用数が少なくとも h 回あるものが h 報以上存在するとき、その研究者の h-index は h であるとされる。g-index については、h-index の補完的な位置づけで、被引用上位 g 番目までの論文の被引用総和が  $g^2$  以上となることを満たす最大値で、高被引用論文の情報を増幅したものである [Hirsch, 2005] [清水毅志, 2009]。Hg-index は、h-index と g-index の積の平方根で h-index と g-index の相補的指標である [清水毅志, 2009] [Alonso, et al., 2008]。A-index は、高被引用論文の被引用数を平均化したもので、h-index の算出において論文順位 h 番以上の上位被引用論文グループ(h-score)の被引用数総和を h-index で割ったものである [清水毅志, 2009] [BiHui, et al., 2007]。R-index は、h-index と A-index の相補的指標で、h-index と A-index の積の平方根である [清水毅志, 2009] [BiHui, et al., 2007]。individual h-index は、共著者人数を考慮し、被引用数/著者人数を用いて h-index を算出するものである [清水毅志, 2009]。h-score の平均著者人数は、h-index の算出において論文順位 h 番以上の上位被引用論文グループの論文の著者人数の平均値である [清水毅志, 2009]。最後に individual h-index(hI)は、共著者人数を考慮し、h-index/(h-score の平均著者人数)となる [清水毅志, 2009]。タイムスパンは、1967-2016 年とし、SCI-EXPANDED, CPCI-S で 2017/02/04 に検索実施した<sup>※8-1</sup>。

表 19. 日本で主導的に研究開発されたバイオ医薬品例

NO.	抗体名	名称	開発者	日本 上市年	引用レ ポート数	被引用数	平均引用 数(論文ご と)	h-index	g-index	Hg- index	A-index	R-index	individual h-index	individual h-index(h)	h-scoreの 平均著者 人数
1	可溶性IL6 受容体抗 体	Tocilizumab	中外製薬	2005	1,687	16,903	10.02	55	107	76.71	166.89	95.81	22	6.38	8.62
2	PD-1抗体	Nivolumab	小野薬品	2014	719	15,072	20.69	39	121	68.70	344.85	120.35	17	2.44	17.23
3	CCR4抗 体	Mogamulizumab	協和発 酵キリン	2012	105	1,175	11.19	16	33	22.98	63.69	31.92	6	1.31	12.19
4	Thrombom odulin	Thrombo modulin alpha	旭化成 ファーマ	2008	2,400	44,661	18.61	94	152	119.53	196.43	135.88	36	16.07	5.85

本分析の結果を表 19 に示した。結果について見ると、引用レポート数は 3 つの抗体医薬品の中では CCR4 抗体の数がかかなり少なく、被引用数も同様であった。平均引用数(論文ごと)については、PD-1 抗体と Thrombomodulin の数が多かった。

各 index について見ると、h-index では、Thrombomodulin の数字が最も大きく、次いで可溶性 IL6 受容体抗体であった。g-index では、Thrombomodulin が最も大きく、次は PD-1 抗体であった。Hg-index では、Thrombomodulin が最も大きく、次が可溶性 IL6 受容体抗体であった。A-index では、PD-1 抗体が最も大きく、Thrombomodulin の順であった。R-index では、Thrombomodulin が最も大きく、PD-1 抗体の順であった。individual h-index 及び individual h-index(h)では、Thrombomodulin が最も大きく、可溶性 IL6 受容体抗体の順であった。ここまではすべて CCR4 抗体の数字は最も小さかった。最後に h-score の平均著者人数では、PD-1 抗体の数字が最も大きく、次いで CCR4 抗体であった。抗体医薬品間で比較すると、3 つの抗体医薬品のうち、可溶性 IL6 受容体抗体と PD-1 抗体は欧米の大手製薬会社と共同で研究開発を進めているが、CCR4 抗体はその使用用途の関係から、基本的に日本独自に進めている。前者は、後者に比べて引用レポート数、被引用数が多くなっており、その他の指標でも多くの場合、前者の数字が大きくなっていた。

次に筆者が、確実に知識の壁を突破して知識を保有していると考えている数少ない日本企業として、可溶性 IL6 受容体抗体を製品化した中外製薬に注目し、知識の壁についてさらに考察を進めて行くこととする。知識の壁を突破していると考えている理由としては、持続継続期にも EPO や G-CSF の上市に成功し、その後も 2005 年に可溶性 IL6 受容体抗体の上市も成し遂げており、2002 年に Roche 社と組みさらなるバイオ医薬品へもチャレンジしていることによる。中外製薬は、バイオ医薬品の基礎研究段階から工業化研究段階、臨床研究段階と上市に向けて多くの段階に関して、知見やノウハウを保有していると思われ [大友俊彦, 2006]、さらに先述の通り、2002 年に世界トップレベルの製薬企業である Roche 社の傘下入りの道を選択し、同じく Roche 社の傘下にあったバイオ医薬で世界最大手の米国 Genentech 社の膨大なバイオ医薬品の作り方及び臨床開発に関する知識が得られることになった。Roche 社、Genentech 社、そして中外製薬と言うトライアングルが完成し、日米欧の連携ができることになった。

ところで、中外製薬による可溶性 IL6 受容体抗体の研究開発においては、先述の通り、中外製薬と大阪大学岸本研究室間の太いパイプが重要であったと先行研究に指摘されている [原泰史, et al., 2016] [大杉義征, 2013]。しかし筆者は可溶性 IL6 受容体抗体の基礎段階での研究においては、中外製薬と大阪大学岸本研究室間の太いパイプは重要であったことを支持するが、応用段階以降の世界的な臨床試験網構築については、Roche 社と形成したトライアングルが重要な役割を果たしたのではないかと仮説を考えた。そこで、Web of Science Core Collection を用い、以下の分析を行った。

まず、先の日本で主導的に研究開発された 4 つのバイオ医薬品、すなわち、可溶性 IL6 受容体抗体、PD-1 抗体、CCR4 抗体、Thrombomodulin において、主要な国別の引用レポート数を書き出した(表 20)。結果は、可溶性 IL6 受容体抗体について、確かに日本は 555 件と最も多くなったが、2 位に米国が 380 件、3 位の英国以下日本以外で 1,500 件を超えており、中外製薬による研究開発が進められた日本が中心となっているとは思われなかった。PD-1 抗体については、日本の小野薬品の影は薄く、米国が 442 件でトップ、次がドイツで 119 件、日本は 4 位で 81 件となっていた。CCR4 抗体では、協和発酵キリンの存在感はあり、日本が 78 件でトップ、2 位の米国は 20 件、3 位英国は 8 件であった。Thrombomodulin では、旭化成ファーマによる日本は 697 件で米国の 747 件とツートップを形成している状況であった。

表 20. 日本で主導的に研究開発されたバイオ医薬品及び国別引用レポート数<sup>※8-2</sup>

NO.	バイオ医薬品名	名称	開発者	日本上市年	引用レポート	
					国別	引用レポート数
1	可溶性IL6受容体抗体	Tocilizumab	中外製薬	2005	合計	1,687
					日本	555
					米国	380
					英国	275
					ドイツ	188
					フランス	185
					スペイン	125
					スイス	119
					イタリア	114
					カナダ	91
2	PD-1抗体	Nivolumab	小野薬品	2014	スウェーデン	60
					合計	737
					米国	442
					ドイツ	119
					フランス	95
					日本	81
					イタリア	71
3	CCR4抗体	Mogamulizumab	協和発酵キリン	2012	合計	105
					日本	78
					米国	20
					英国	8
					フランス	6
4	Thrombo-modulin	Thrombo-modulin alpha	旭化成ファーマ	2008	スコットランド	2
					合計	2,400
					米国	747
					日本	697
					フランス	188
					ドイツ	141
					台湾	111



次に所属機関-拡張で引用レポート数において、可溶化 IL6 受容体抗体の分析を行った(表 21)。結果は、所属機関-拡張において引用レポート数で見ると、トップ 10 内には、中外製薬と共同で実施したと思われる日本の大学 2 校、すなわち、大阪大学が 156 件で 2 位、慶應大学が 46 件で 8 位であった。1 位は 397 件で親会社の Roche Holding、3 位が 87 件で Roche Holding Switzerland、他トップ 10 には欧州のアカデミアが入っていた。さらに所属機関-拡張で引用レポート数において、PD-1 抗体の分析を行った(表 22)。結果は、小野薬品と共同で実施したはずの日本の研究機関はトップ 10 には入っておらず、トップ 10 はすべて米国の研究機関であった。

表 21. 日本で主導的に研究開発された可溶化 IL6 受容体抗体: 所属機関-拡張と引用レポート数

順位	引用レポート数	所属機関-拡張(国)
1	397	ROCHE HOLDING (米国)
2	156	OSAKA UNIVERSITY (日本)
3	87	ROCHE HOLDING SWITZERLAND (スイス)
4	62	HUMBOLDT UNIVERSITY OF BERLIN (ドイツ)
5	62	FREE UNIVERSITY OF BERLIN (ドイツ)
6	58	CHARITE MEDICAL UNIVERSITY OF BERLIN (ドイツ)
7	56	ASSISTANCE PUBLIQUE HOPITAUX PARIS APHP (フランス)
8	46	KEIO UNIVERSITY (日本)
9	46	KAROLINSKA INSTITUTET (スウェーデン)
10	41	INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE INSERM (フランス)

※ Web of Science Core Collection を用いて、タイムスパン: 1967-2016. 索引: SCI-EXPANDED, CPCI-S. 2017 年 2 月に検索実施

表 22. 日本で主導的に研究開発された PD-1 抗体: 所属機関-拡張と引用レポート数

順位	引用レポート数	所属機関-拡張(国)
1	160	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER (米国)
2	152	HARVARD UNIVERSITY (米国)
3	143	JOHNS HOPKINS UNIVERSITY (米国)
4	138	VA BOSTON HEALTHCARE SYSTEM (米国)
5	134	BRISTOL MYERS SQUIBB (米国)
6	128	DANA FARBER CANCER INSTITUTE (米国)
7	125	JOHNS HOPKINS ONCOLOGY CENTER (米国)
8	112	YALE UNIVERSITY (米国)
9	108	BRISTOL MYERS SQUIBB CO (米国)
10	99	H LEE MOFFITT CANCER CENTER RESEARCH INSTITUTE (米国)

※ Web of Science Core Collection を用いて、タイムスパン: 1967-2016. 索引: SCI-EXPANDED, CPCI-S. 2017 年 2 月に検索実施

これらの結果より、可溶化 IL6 受容体抗体については、中外製薬だけでなく、Roche 社の臨床開発ルート等をフル活用した結果、欧米の大手製薬企業と比べて存在した臨床開発経験の大きな差異を克服し、世界でブロックバスターのポジションを獲得するに至ったと考えた。中外製薬を中心にして大阪大学等アカデミアとの産学連携に基づく、基礎医学研究、臨床医学研究の関係を図 16 に模式的に示した。世界各地の最適

切な有力研究機関と共同研究（臨床研究）を実施しハイレベルの論文をパブリッシュできる成果を生み出すことができる状況にあると言える。Roche 社、Genentech 社そして中外製薬の 3 極で得られたものこそ真の知識ではないかと考えている。

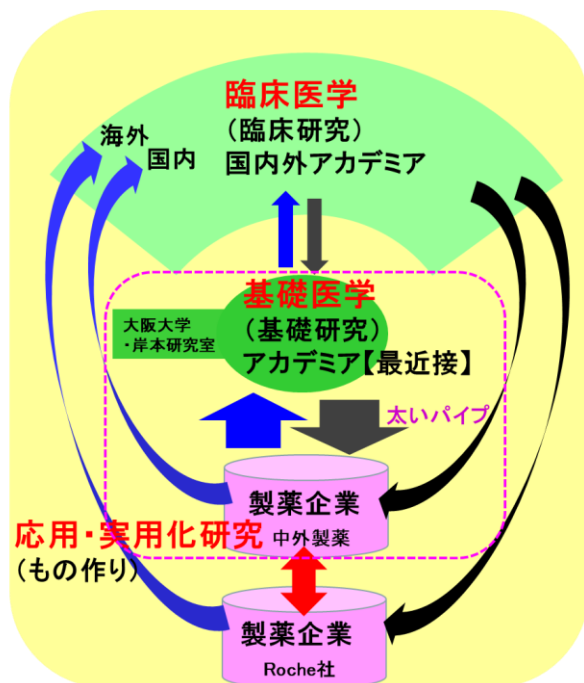


図 16. 中外製薬における Roche 社及びアカデミアとの共同研究（模式図）

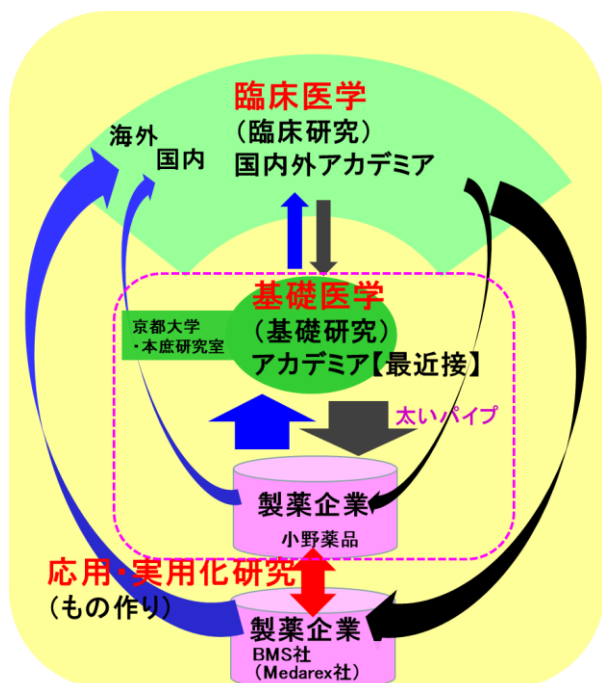


図 17. 小野薬品における BMS 社及びアカデミアとの共同研究（模式図）



一方、小野薬品を中心にして京都大学等アカデミアとの産学連携に基づく、基礎医学研究、臨床医学研究の関係を図 17 に模式的に示した。世界各地の最適な有力研究機関と共同研究（臨床研究）を実施し、ハイレベルの論文をパブリッシュできる成果を生み出すことができる状況にあると言えるが、中外製薬の場合に比べて、かなりアライアンス先の BMS 社に依存していると思われる。その理由は表 20 及び表 22 に見られる通り、PD-1 抗体に関する有力学術論文では小野薬品ではなく、BMS 社が関わったと思われる研究機関が抽出されていることにある。図 16 と図 17 は同じような模式図ではあるが、その内容には差異があると言える。

ここで補足すると、図 16 及び図 17 に記載の最近接のアカデミアとは、先行研究を参考におおよそ以下の条件を満たすのではないかと考えている [原泰史, et al., 2016]。

- ・両者で基礎研究を共同実施していること（特許は共同出願）
- ・本アカデミアが他の民間企業とは同一テーマでは共同研究していないこと
- ・両者が win-win の関係であること
- ・両者の人的交流が盛んであること
- ・第 3 者が、両者が相思相愛の関係と認識していること

前述のように可溶化 IL6 受容体抗体及び PD-1 抗体がブロックバスターとして実績があり、Thrombomodulin と CCR4 抗体は販売実績としては前の 2 つよりも劣るが、今回の Web of Science Core Collection を用いた表 19 の分析では、Thrombomodulin に関しては、ハイレベルの論文が多くパブリッシュされていることが伺われ、現状 Thrombomodulin は日本国内のみの販売となっているが、世界展開できた場合、そして用途拡大ができた場合、表 20 を見ても米国や欧州での関心も集めていることから、ブロックバスターへの道はつながっているように思われる。一方、CCR4 抗体については、日本以外の先進国ではあまり患者が存在しない ATL での稀少疾患用医薬品と言うことで、表 20 を見ても世界的に論文上大きな話題とはなっておらず、今後新しい用途への展開がなされない限りは売上高の大きな変化はないように思われる。

### 8.3.1.3 Web of Science Core Collection を用いたバイオ医薬品の分析 2

次に Web of Science Core Collection を用いて Web of Science Core Collection を用いたバイオ医薬品の分析 1 と同様に、米国のバイオ医薬品、特に抗体医薬品について分析を行った（表 23）<sup>※8-3</sup>。これら 7 つの抗体医薬品は、2007 年から 2014 年に米国で上市されたヒト（化）抗体 [平成 26 年度特許出願技術動向調査-抗体医薬-委員会, 2015] で、特殊な疾患を対象とした抗体医薬ではなく、メジャーな疾患を対象にしたものを選択していると同時に、既存の抗体医薬と同一の抗原を対象とした改良型の抗体医薬ではなく、独自性の高いものである。

表 23. 米国で主導的に研究開発されたバイオ医薬品例

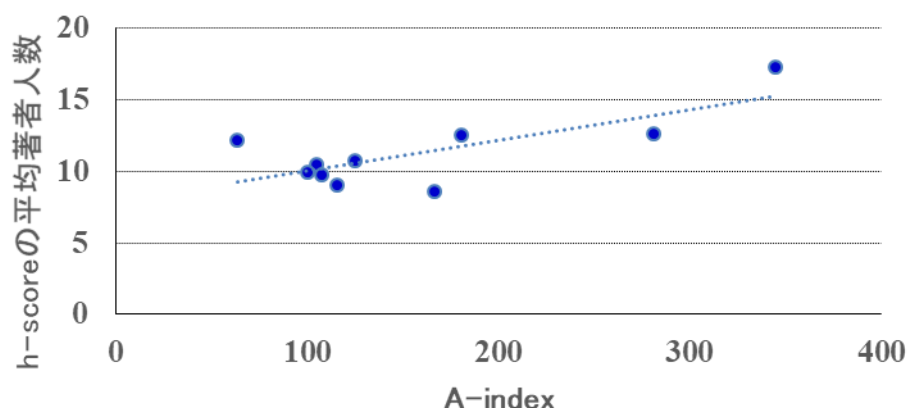
NO.	抗体名	名称	開発者	上市年	引用レポート数	被引用数	平均引用数(論文ごと)	h-index	g-index	Hg-index	A-index	R-index	individual h-index	individual h-index(h)	h-scoreの平均著者人数
1	C5抗体	Eculizumab	Alexion Pharmaceuticals	2007(米国)	870	7,210	8.29	43	74	56.41	104.79	67.13	13	4.11	10.47
2	A4β7インテグリン抗体	Vedolizumab	Millennium Pharmaceuticals	2014(米国)	272	2,162	14.85	16	45	26.83	115.44	42.98	8	1.78	9.00
3	RANKL抗体	Denosumab	Amgen	2010(米国)	1,276	13,651	10.70	50	104	72.11	180.82	95.08	16	4.01	12.48
4	CTLA4抗体	Ipilimumab	Bristol-Myers Squibb	2011(米国)	1,334	24,649	18.48	64	146	96.66	281.28	134.17	21	5.08	12.61
5	Blys抗体	Belimumab	GlaxoSmithKline	2011(米国)	345	4,320	12.52	32	61	44.18	100.09	56.60	12	3.22	9.94
6	VEGFR2抗体	Ramucirumab	Med Immune	2014(米国)	295	4,755	16.12	31	67	45.57	125.39	62.35	13	2.89	10.74
7	CD30抗体	Brentuximab vedotin	Millennium Pharmaceuticals	2011(米国)	563	6,301	11.19	40	71	53.29	107.60	65.60	15	4.11	9.73

本分析により、米国の抗体医薬品について Web of Science Core Collection 分析から導き出される学術論文に関する情報を用いた様々な評価指標を用いて、日本と米国での傾向の差異を見ようとした。前述の通り欧米と組んで研究開発を進めた日本の抗体医薬品と、日本独自に研究開発を進めた抗体医薬品の差異が存在することは先の分析から既にわかっている。そこで欧米と組んで研究開発を進めた日本の抗体医薬品と米国での抗体医薬品間の類似性についても、表 19 と表 23 を比較し日本と米国での抗体医薬品間の差異の傾向について見たが、結果として特に類似性を見出すことはできなかった。米国での 7 つの抗体医薬品間の個別の差異があることもあって、いくつかの指標を見ても特定の傾向を見出すことは難しかった。留意すべきことの 1 つには上市年が新しいとより上市からの時間が短くなるため、引用レポート数や被引用数が小さくなる点である。

さらに複数の指標について組み合わせて詳細に相関関係を分析した結果、A-index と h-score の平均著者人数間で高い相関関係があることを今回新たに見出した。図 18 に A-index と h-score の平均著者人数間の相関関係を示した。図 18(a)には、表 19 から可溶性 IL6 受容体抗体、PD-1 抗体及び CCR4 抗体、表 23 から C5 抗体、A4β7 インテグリン抗体、RANKL 抗体、CTLA4 抗体、Blys 抗体、VEGFR2 抗体及び CD30 抗体について、A-index 及び h-score の平均著者人数をプロットした。図 18(b)には、図 18(a)から CCR4 抗体を外し A-index 及び h-score の平均著者人数をプロットした。

図 18 の結果としては、CCR4 抗体のプロットの有無が図 18(a)と図 18(b)に違いが出ており、A-index で 63.69 と h-score の平均著者人数 12.19 でプロットした点は、明らかにその他の 9 点とは異なっており図 18(b)での相関係数  $r$  が 0.866 なのに対して、図 18(a)では相関係数が 0.749 と CCR4 抗体のみ 1 点加わることで数字がかなり低下した。CCR4 抗体自体の A-index が 63.69 と低いことと加えて、他の 9 つの抗体とは異なると思われる。なお表 18 で得られた Thrombomodulin の A-index 及び h-score の平均著者人数を図 18(b)にプロットすると、相関係数は 0.655 とこれもかなり低下した。

(a) A-indexとh-scoreの平均著者人数の相関関係  
相関係数=0.749



(b) A-indexとh-scoreの平均著者人数の相関関係  
相関係数=0.866

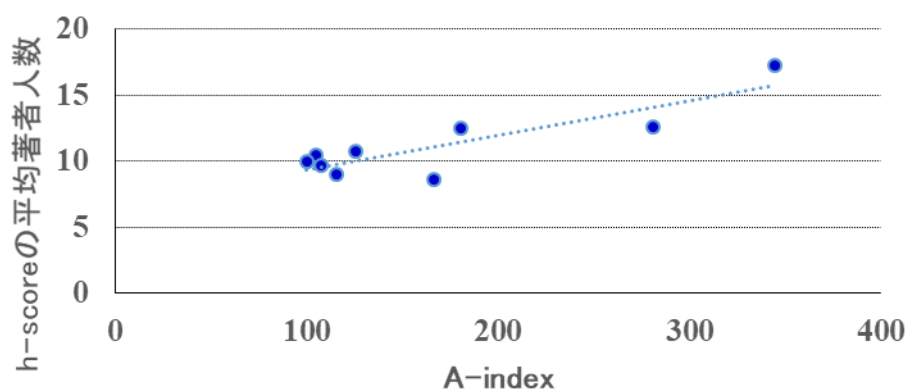


図 18. A-index と h-score の平均著者人数の相関関係

(a) 表 19 から可溶化 IL6 受容体抗体、PD-1 抗体及び CCR4 抗体、表 23 から C5 抗体、A4 $\beta$ 7 インテグリン抗体、RANKL 抗体、CTLA4 抗体、Blys 抗体、VEGFR2 抗体及び CD30 抗体について、A-index 及び h-score の平均著者人数をプロットした

(b) (a)から CCR4 抗体を外し A-index 及び h-score の平均著者人数をプロットした

さて、可溶化 IL6 受容体抗体及び PD-1 抗体は日本で主導的に研究開発された抗体ではあるが、前者は Roche 社、後者は BMS 社と欧米のトップクラスの製薬会社との共同開発となっている。図 16 及び図 17 で示した日本国内での製薬企業とアカデミアの連携だけではなく、パートナーの世界的な製薬企業による世界の研究ネットワークを活用した臨床研究が重要であると既に指摘した。日本独自に研究開発を進めた CCR4 抗体以外、すなわち可溶化 IL6 受容体抗体、PD-1 抗体及び 7 つの米国の抗体の間で、A-index と h-score の平均著者人数間で高い相関関係が認められた理由としては以下のように考えている。

A-index は先述の通り、論文順位  $h$  番以上の上位被引用論文グループ( $h$ -score)の被引用数総和を  $h$ -index で割ったものであり、これが  $h$ -score の平均著者人数と相関関係が高いと言うことは、高被引用論文の被引用数と平均著者人数間の相関係数が高いと言うことである。抗体医薬品の研究開発において初期のステージが終了し、本格的に次々と抗体医薬品が臨床開発され製品化されていった米国の 2007 年から 2014 年に上市されたものについての分析と言うことである。臨床試験関連論文が中心であるだけに、既にある程度初期の抗体医薬品の評価を実施して臨床開発する側も抗体医薬品に慣れてきた時期でもある。それだけに研究医療機関もワールドワイドに分布しつつ固定化されてきていると思われる。今回の分析の結果は、主に臨床研究論文で臨床研究に関わった研究者の人数が多いほど、高被引用論文の被引用数が多いと言うことであり、注目研究の論文ほどそれに関わる医療研究者の数も増える傾向、すなわち、ある種臨床研究ネットワークができ、欧米中心にワールドワイドに展開していることが推察される。本臨床研究ネットワーク形成ができていない日本独自に研究開発を進めたバイオ医薬品は、正に知識の壁の障壁に突き当たっているとも言えるのではないかと考えている。

ところで、CCR4 抗体については、日本独自に研究開発を進めた抗体であることと無縁ではないと考えている。同様に Thrombomodulin の場合も抗体医薬品の事例ではないが、同様のことが言えるのではないかと見ている。CCR4 抗体及び Thrombomodulin と、その他の 9 つの抗体医薬品間を比較すると相関関係が低いことがわかるが、 $h$ -score の平均著者人数が CCR4 抗体については多いこと、Thrombomodulin では少ないことがその原因である。CCR4 抗体の場合は、 $h$ -score の平均著者人数が多いが、高被引用論文の被引用数が多くならないことを意味しており、真に世界の研究ネットワークを活用した臨床研究が構築できていないように思われる。一方、Thrombomodulin の場合、 $h$ -score の平均著者人数が少なくても高被引用論文の被引用数が多くなっており、血液凝固関連の医学領域では、抗体医薬の場合に多く見られるガンや免疫関連の医学分野とは異なり、多くの臨床医学研究者を巻き込まなくとも一定のインパクトが得られる可能性を示唆していると考えている。

さてここで図 18(b)において、高い相関係数 0.866 が得られたことの堅牢性(robustness)の検証を行った。すなわち、 $h$ -score の平均著者人数を変動させた場合の A-index との相関関係を調べた。具体的には、 $h$ -score の平均著者人数を  $h$ -score  $\times 1$ 、 $h$ -score  $\times 1.5$ 、 $h$ -score  $\times 2$ 、 $h$ -score  $\times 1/2$ 、 $h$ -score  $\times 1/3$ 、 $h$ -score  $\times 1/4$  及び  $h$ -score  $\times 1/10$  で変化させそれぞれの平均著者人数を算出し、A-index との相関係数をプロットした(図 19)。結果は、それぞれ相関係数が、0.866、0.841、0.844、0.890、0.912、0.867 及び 0.835 となり、 $h$ -score  $\times 1/3$  の平均著者人数と A-index の相関係数が最も大きく 0.912 となった。しかしいずれの場合も相関係数は 0.8 を超えており、高い相関関係があることが  $h$ -score の数字を前後させても、その場合の平均著者人数と A-index 間の相関関係は高いことが示され、高い堅牢性が示唆された。

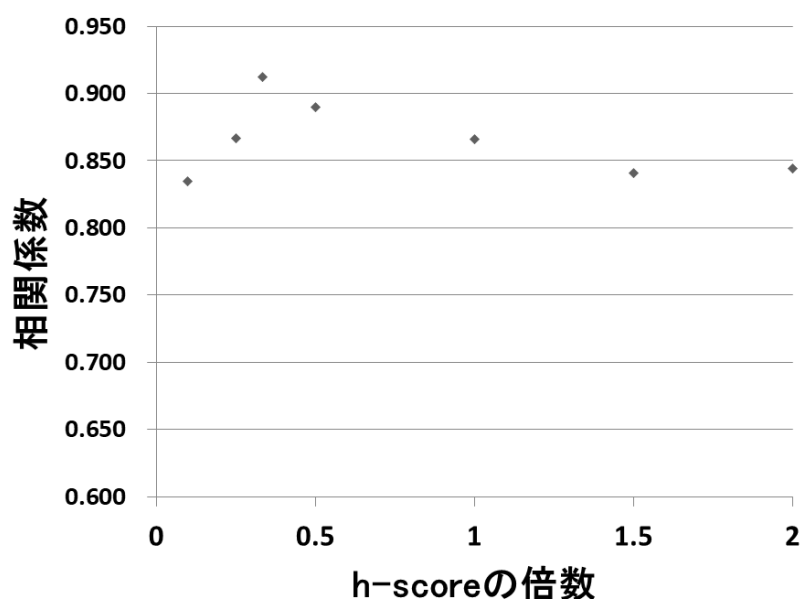


図 19. h-score の平均著者人数を変動させた場合の A-index との相関関係  
h-score の平均著者人数を  $\times 1$ 、 $\times 1.5$ 、 $\times 2$ 、 $\times 1/2$ 、 $\times 1/3$ 、 $\times 1/4$  及び  $\times 1/10$  で変化させそれぞれの相関係数をプロットした

本項では A-index と h-score の平均著者人数間で高い相関関係があることを新たに見出し、その事例について紹介した。研究論文については、高い注目研究の論文が重要で、A-index のように、高被引用論文の被引用数を平均化した指標は有望なバイオ医薬品を見出すためにも重要となる。今回見出した相関関係からすると、抗体医薬品の場合高い A-index を出すためには、h-score の平均著者人数を多くすることが挙げられる。h-score の平均著者人数を多くするには、ある論文を作成するにあたり共同研究者をより多くする必要がある。特に臨床研究での共同研究者を増やすということは、より多くの、強く結びついた研究機関での共同研究を実施することにつながる。同じエリアやレベルでの研究機関では一般に臨床研究での共同研究は難しい場合が多いが、遺伝的にも異なるバックグラウンドを持つ人種の国の研究機関とは臨床レベルの共同研究の可能性は高くなると思われる。それ故、世界の研究ネットワークを活用したハイレベルの臨床研究を構築することが共同研究者数を多くすることにつながり、同時に A-index の高いハイレベルの論文数を増加させることになると考えられる。このように高い A-index を実現することは、ブロックバスターのような有望なバイオ医薬品へとつながると考えられる。実際、図 18 で高い A-index であった 2 つの抗体は、PD-1 抗体と CTLA4 抗体であり、両者ともに 2016 年でブロックバスターであった [国際医薬品情報編集部, 2017]。

### 8.3.2 知識の組織間学習

これまでに知識の壁について考察するために、日本発として上市された 3 つの抗体医薬品及び 1 つのタンパク医薬品の事例を取り上げた。以下その中でも特に可溶性 IL6 受容体抗体を製品化した中外製薬に注目したい。中外製薬は、バイオ医薬品の基礎研究段階から工業化研究段階、臨床研究段階と製品化に向けて多くの段階に関して、知見やノウハウを保有していると思われ [大友俊彦, 2006]、さらに Roche グループ (Roche 社と世界の屈指のバイオテック企業である Genentech 社) からの情報も保有していると思われる。知識の壁の知識とは、バイオ医薬品作りのための新しい知見やノウハウに相当するが、この知識について中外製薬の事例を基に考察を進めたい。

日本におけるバイオ医薬品の研究開発の歴史を振り返ると、1980 年代の初期参入期では、もの作りに専念した時期であり、まだ世界的にもバイオ医薬品作りに精通した会社は存在しなかった。1990 年頃に日本のバイオ医薬品の研究開発で先行していた中外製薬は、バイオテクノロジー領域への研究開発の本格参入自体は他の大手製薬企業や化学企業等と比べると遅い 1981 年であった [大杉義征, 2013]。しかし 1982 年の米国バイオベンチャー (Genetics Institute 社) への資本出資 [大杉義征, 2013] [中外製薬株式会社社史編纂小委員会, 2000] により、共に EPO に関して、新しいバイオ医薬品と言う従来の低分子医薬品とは全く異なる医薬品の作り方を徹底的に学習したと見ている。これは組織間学習と言うことになる [Välikangas, 1996]。

また中外製薬では微生物を用いて作製する従来の低分子医薬品 (抗悪性腫瘍剤 Picibanil) の経験があった [中外製薬株式会社社史編纂小委員会, 2000]。このように初期参入の国内企業の多くは微生物発酵生産の経験があり、日本企業が得意とされていた微生物発酵生産の技術を、新たに登場した遺伝子組換えでの微生物培養に活かし、効率的な製造プロセスを生み出すことができたとしている。これは経済学で言うところのスピルオーバー効果に他ならない [小田切宏之, 2006]。中外製薬の場合、初期参入期には、EPO 以外に、EPO よりも先行して開始していた G-CSF の研究開発も進めており [中外製薬株式会社社史編纂小委員会, 2000]、両者の相乗効果も期待できたであろうと考えている。

中外製薬の事例で考えると、組織間学習では、Argyris ら [Argyris, 1976] が言うところの、従来型の医薬品の研究開発パターンのシングル・ループから外れ、すなわち従来型の医薬品の研究開発パターンを棄却し、全く新しい考え方に立ち、新しいバイオ医薬品の研究開発パターンを構築していったと言うことで、ダブル・ループ学習と言えるのではないかと考えている。

次に持続継続期では、国内企業のいくつかは、バイオ医薬品の臨床試験を実施中であり、この場合も、従来型の低分子医薬品の臨床試験のパターンから外れ、全く新しい考え方に立ち新しいバイオ医薬品の臨床試験パターンを構築していったと考えている。しかしこの時点での学習は先の全く新しいバイオ医薬品の研究開発パターンを構築した場合とは異なり、ダブル・ループ学習を行ったと言い切れるほど、新しい臨床試験方法を学習・構築したとは言えないのではないかと考えている。実際、抗ガン剤のバイオ医薬品の場合、低分子医薬品での抗ガン剤での臨床試験経験が豊富な場合

は、新しい臨床試験のパターン構築とまでは行かないと見ている。またこの時点での学習は組織内学習が中心で、既にバイオ医薬品の臨床開発経験が豊富であった、例えば、米国の Genentech 社と共同で組織間学習を実施できたわけではなく、ある意味効率の悪い自習的な学習であったと思われる。中外製薬の場合、EPO や G-CSF の上市には成功していたが、外国企業との特許係争と和解の関係で海外への展開がほとんどできなくなったため [田中裕, 2014]、バイオ医薬品に関して国際的な臨床試験の学習経験は乏しかったと見ている。

さて中外製薬は、2002 年に Roche 社の傘下に入り、Roche 社、Genentech 社、そして中外製薬と言う日米欧トライアングルの連携をドライビングフォースとして、前述の通り、中外製薬の可溶性 IL6 受容体抗体については、2005 年に日本でキャスルマン病の承認を取得、2008 年に日本で関節リウマチを対象に承認取得、2009 年には欧州、2010 年には米国で関節リウマチを対象に承認取得に成功している。この背景には、中外製薬がバイオ医薬品研究開発のための知識を組織間学習することに成功したことが大きいのではないかと考えている。逆に中外製薬以外の大半の日本企業は、このバイオ医薬品研究開発のための知識の学習については、初期の中外製薬と同様、組織内学習での自習はできたものの、組織間学習によって、適切なバイオ医薬品の作り方及び臨床開発に関する知識が得られる状態には至っておらず、このことが知識の壁として、日本がバイオ医薬品の研究開発が欧米に比べて遅れた理由の 1 つとなっていると考えている。

ところで、組織内学習及び組織間学習と言う企業組織による学習については、如何に外部の知識を獲得し学習を行うか、如何に自社の知識として取得・活用するか、如何に内部の知識と外部の知識の統合を図るかといった点が重要であり、組織間関係論の中の学習パースペクティブとして捉えられている [山倉健嗣, 2007]。知識について Badaracco は 1991 年に、知識には“移動型知識(migratory knowledge)”及び“埋込型知識(embedded knowledge)”が存在し企業間に知識連鎖を生じさせる [Badaracco, 1991]としている。移動型知識は数式、設計図、マニュアルの中にパッケージ化、製品の中に具体化されている知識であり、一方、埋込型知識は個人、グループ、特定の社会環境、特定の技法・職務に存在する知識であるとしている [Badaracco, 1991]。Polanyi が指摘した“暗黙知”も埋込型知識にあたるとされる [Polanyi, 1967]。本研究で指摘した知識の壁の知識とは、形式知を含むが暗黙知も包含していると考えられる。松行らも暗黙知について、自己組織に移転するのは移動型知識に比べると時間がかかり困難であるが、いったん移転できれば、知識創造にもつながり、企業変革の大きな原動力にもなるとしている [松行康夫 & 松行彬子, 2002]。

ここで知識の壁の知識とは暗黙知も包含するとしたが、具体的にどのようなものが該当するか考えてみたい。そこでバイオ医薬品、なかでも最も現在注目されている抗体医薬品を例に考え、その研究開発プロセスを順番に見て行く(第 6 章の表 7 参照)。研究開発プロセスの中では、最初の段階(ステップ No.①)で、医薬品にしようとする研究開発ターゲットの選定を行う。抗体医薬品の場合、抗原の探索と設定と言うことになる。このステップは抗体医薬の研究開発の中でも、特にブロックバスター化を目指す上

で重要なステップと考えている。また、各研究開発機関のノウハウ、暗黙知が蓄積しやすいステップと言える。さらに基礎研究段階で、最適抗体医薬品としての評価系・スクリーニング段階(ステップ No.⑤)についても重要だと考えている。各製薬会社が出願している抗体医薬の特許の実施例を調べると、20 年以上前に出願された特許の実施例にはステップ No.⑤に該当する事項はあまり記載されていなかったが、近年このステップ No.⑤は記載されており重要視されていることがわかる。中外製薬をはじめ欧米の大手製薬企業等抗体医薬品を数多く研究開発している会社ほど、より多くの評価系について記載している傾向が認められ、システムティックに最適抗体医薬品としての評価系・スクリーニング段階の評価を行っていることが推測される。また特許に明示されている部分以外の開示していない暗黙知も存在するのではないかと考えている。

研究開発で基礎研究段階に続くステップは、研究応用段階であるが、この段階にも製剤化を含め数多くのノウハウ、暗黙知が内包されていると考えられる。さらに、動物を用いた前臨床試験やヒトでの臨床試験段階では、試験を具体的に実施する研究機関側のノウハウや暗黙知もあるが、逆に、例えばこのバイオ医薬品でこの疾患であればどここの研究機関と共同研究を実施すればよいか、また相手の研究機関との特別な関係構築等、試験を依頼する製薬会社側のノウハウ、暗黙知も存在すると考えている。知識には以上述べたようなものが該当するのではないかと考えている。

### 8.3.3 知識の壁:まとめ

ここではバイオ医薬品を研究開発するための知識面での大きな障壁・課題を考えようとし、本研究で知識の壁と呼ぶ障壁について考察し、日本がバイオ医薬品の研究開発で何故欧米に比べて遅れたのかを考えてきた。

最初に、第 5 章で示した、【事例 1】 中堅製薬会社 A 社、及び【事例 2】 大手食品メーカー B 社を取り上げ考察した。結局、A 社、B 社共に、新薬、特に革新的な医薬品の研究開発と製品化の経験が乏しい会社であったため、研究開発の開発部分(臨床試験)での知見・経験が不足していたため、バイオ医薬品の製品化、あるいはバイオ医薬品事業の継続ができなかったと見ている。

次に日本でのバイオ医薬品製品化の成功事例として、日本発として上市された 3 つの抗体医薬品及び 1 つのタンパク医薬品の事例を詳しく紹介しながら、Web of Science Core Collection を用いてバイオ医薬品の分析を様々な指標を用いて行った。その結果、欧米と組んで研究開発を進めた日本の抗体医薬品と日本独自に研究開発を進めた抗体医薬品の差異として、前者は、後者に比べて引用レポート数、被引用数が多くなっており、その他の指標でも多くの場合、前者の数字が大きくなっていた。

また、中外製薬における Roche 社及びアカデミアとの共同研究(図 16)及び小野薬品における BMS 社及びアカデミアとの共同研究(図 17)に示した通り、ブロックバスター化した抗体医薬品を産んだ製薬企業と大学等アカデミアとの関係を模式的に示した。中外製薬及び小野薬品両者で、中外製薬では Roche 社、小野薬品では BMS 社と言う



世界屈指の製薬企業との強固な連携を軸とした臨床開発ルート等をフル活用した結果、ブロックバスター化が達成できたと考えた。

さらに、2007 年から 2014 年に米国で上市された主な抗体医薬品について Web of Science Core Collection により分析した結果、A-index と h-score の平均著者人数間で高い相関関係があることを新たに見出した。この相関関係から考えると抗体医薬品の場合高い A-index を出すためには、h-score の平均著者人数を多くすることが考えられる。h-score の平均著者人数を多くするには、ある論文を作成するにあたり共同研究者をより多くする必要がある。先述のように世界の研究ネットワークを活用したハイレベルの臨床研究網を構築することが共同研究者数を多くすることにつながり、同時に A-index の高いハイレベルの論文数を増加させることになると考えられる。このように高い A-index を実現することは、ブロックバスターのような有望なバイオ医薬品へとつながると考えられる。中外製薬では Roche 社、小野薬品では BMS 社と言う世界屈指の製薬企業との強固な連携を軸とした臨床開発ルート(図 16、図 17)は典型的な世界の研究ネットワーク網である。

以上から結局、日本がバイオ医薬品の研究開発で欧米に比べて遅れた理由(知識面)としては、日本の多くの会社の場合、この世界の研究ネットワークを活用した臨床研究網が構築できていないためであると考えている。

一方、知識の壁を乗り越え成功している日本の製薬企業と考えている中外製薬を事例にして、組織内及び組織間の知識の学習について考察を行った。この場合の知識は主に暗黙知あるいは埋込型知識と言われているものと考えており、具体的には基礎研究から応用研究に至る様々な研究開発の段階に存在する知識だと考えている。中外製薬の場合は、こういった知識を Roche 社の傘下に入ることによって手にすることに成功したが、多くの日本企業はまだ知識を獲得できていないと思われ、それが欧米との差異につながっていると考えている。これが日本のバイオ医薬品の研究開発に取り組む企業の知識の壁につながっており、この知識の壁は本研究のリサーチクエスチョンでの上市困難性の理由の 1 つと考えている。

ところで知識の壁には、そもそもバイオ医薬品を製品化できる、できないと言う段階のもの(I)と、バイオ医薬品としてはとりあえず製品化できるが売上高が数 100 億円以下の医薬品しかできず、ブロックバスターの製品化ができないと言う段階(Ⅱ)と 2 種類考えられる。当然これら 2 つの段階に要求される知識は異なる。A-index と h-score の平均著者人数間の相関関係で説明した世界研究ネットワークによる臨床開発網の話は、段階Ⅱの話となる。一方、組織内及び組織間の知識の学習では、段階Ⅰと段階Ⅱ両方の知識が該当する。例えば中外製薬の Roche グループ入りによる組織間学習で獲得した知識は、段階Ⅱの知識と考えられる。その根拠としては、中外製薬は、持続継続期に EPO と G-CSF の製品化に自習と米国バイオベンチャーとの組織間学習でなし得ていたこと、すなわち段階Ⅰの知識を獲得していたことが挙げられる。

#### 8.4 本章のまとめ

本章では、日本のバイオ医薬品研究開発における技術経営的要素の強い3つの壁として、リダンダンシーの壁、技術の設計・自由度の壁、そして知識の壁を順番に論じた。

最初にリダンダンシーの壁についてはその考え方を示すと共に、リダンダンシーを基に、従来の対象からその範囲を広げ、リダンダンシーの壁の応用事例と言うことで2つの事例を紹介した。リダンダンシーの壁は要注意の課題として依然として存在している。2つ目の技術の設計・自由度の壁については、本研究の独自の考え方であるため、最初に技術のロジカル設計及び技術の自由度の考え方を示すと共に、抗体医薬品、タンパク医薬品及び低分子医薬品について、構造化した研究開発プロセスのステップ毎に技術のロジカル設計・技術の自由度のレベルを比較・判断した。また、技術のロジカル設計・技術の自由度に関連して、新しい抗体探索の事例を紹介した。最後に、知識の壁として、その2つの応用事例も含めて説明した。また知識については、知識の組織間学習が重要であることを指摘した。

これら技術経営的要素の強い3つの壁、すなわち、リダンダンシーの壁、技術の設計・自由度の壁、そして知識の壁については、本研究独自の切り口に基づいたものであり、本研究のリサーチクエスチョンでの上市困難性の理由の1つとなり得ると考えている。技術の設計・自由度の壁については、進路選択期においては、その障壁は低くなり、参入容易性につながっている。

本章のまとめの最後として、表 24. 構造化したタンパク医薬品・研究開発プロセスと4つの壁の関係、及び表 25. 構造化した抗体医薬品・研究開発プロセスと4つの壁の関係、を以下に示すことで、構造化した研究開発プロセスと本章までに考察した4つの壁の関係を整理した。なお、4つの壁の中で研究開発の各ステップで最も重要なものについては◎、その次に重要なものを○表記することで示した。なお飛び移りについては、研究開発プロセスのステップには入らないため、ここに記載していない。

表 24 のタンパク医薬品では、リダンダンシーの壁(A)では研究基礎の初期段階が重要で、リダンダンシーの有無が明暗を分けることになる。設計・自由度の壁(B)では研究基礎の後半が重要で、効率的な研究ができるか否かの分かれ道となり、知識の壁(C)では臨床開発時が最も重要で、その次に研究基礎探索期が重要である。最後に科学技術の壁(D)では、研究段階は全般に重要であるが、なかでも高生産性に関わる研究基礎が重要となっている。

次に表 25 の抗体医薬品では、リダンダンシーの壁(A)では研究基礎の初期段階が重要で、リダンダンシーの有無が明暗を分ける。設計・自由度の壁(B)ではタンパク医薬品で問題となった研究基礎の後半で課題解決が進み、課題はあまり残っていない。知識の壁(C)では臨床開発時が最も重要で、次は研究基礎の最適抗体の評価系が重要であり、科学技術の壁(D)では課題はかなり解消したが、抗体のヒト化に関わる研究基礎は重要な課題として存在している。

表 24. 構造化したタンパク医薬品・研究開発プロセスと 4 つの壁の関係

	No	ステップ	A	B	C	D
研究	研究基礎	① 研究開発ターゲットのスクリーニング(新規遺伝子探索)	◎		○	
		② 生物評価系での再スクリーニングによる生物活性確認	◎		○	
		③ 発現ベクター作製				
		④ 目的タンパク発現細胞作製(ベクタートランスフェクション)				
		⑤ 最適発現株スクリーニング(高発現と培養最適化)		◎		◎
		⑥ 細胞大量培養検討(アップストリーム:基礎)		◎		
		⑦ 精製方法検討(ダウンストリーム:基礎)		◎		
	研究応用	⑧ 細胞大量培養検討(アップストリーム:工業化スケール)				
		⑨ 精製方法検討(ダウンストリーム:工業化スケール)				
		⑩ 細胞バンク構築				
		⑪ 原薬品質規格化				
		⑫ 最適製剤化検討			○	
開発	規制開発	⑬ 当局から受ける規制に対する対応			○	
		⑭ 医薬品としての効果・安全性評価試験(臨床試験含む)			◎	









 A. リダンダンシーの壁
  B. 設計・自由度の壁
 ※「飛び移り」は14ステップには入らない  
 C. 知識の壁
  D. 科学技術の壁
 重要度: ◎>○>無

表 25. 構造化した抗体医薬品・研究開発プロセスと 4 つの壁の関係

	No	ステップ	A	B	C	D
研究	研究基礎	① 研究開発ターゲットのスクリーニング(抗原探索と設定)	◎			
		② 発現ベクター作製(含ヒト化抗体作製技術)				○
		③ 抗体発現動物細胞作製(ベクタートランスフェクション)			○	
		④ 最適抗体発現細胞スクリーニング(高発現と培養最適化)			○	
		⑤ 最適抗体医薬としての評価系・スクリーニング	○		◎	
		⑥ 細胞大量培養検討(アップストリーム:基礎)			○	
		⑦ 精製方法検討(ダウンストリーム:基礎)			○	
	研究応用	⑧ 細胞大量培養検討(アップストリーム:工業化スケール)				
		⑨ 精製方法検討(ダウンストリーム:工業化スケール)				
		⑩ 細胞バンク構築				
		⑪ 原薬品質規格化				
		⑫ 最適製剤化検討			○	
開発	規制開発	⑬ 当局から受ける規制に対する対応			○	
		⑭ 医薬品としての効果・安全性評価試験(臨床試験含む)			◎	

 A. リダンダンシーの壁
  B. 設計・自由度の壁
 ※「飛び移り」は14ステップには入らない  
 C. 知識の壁
  D. 科学技術の壁
 重要度: ◎>○>無

## 【注(第8章)】

※8-1. Web of Science Core Collection を用いて、タイムスパン: 1967-2016. 索引: SCI-EXPANDED, CPCI-S. 2017 年 2 月に検索実施

1. 検索項目: タイトル: (((((IL6 OR IL-6 OR interleukin6 OR interleukin-6 OR BSF-2 OR BCDF) AND receptor)) AND (antibody OR antibodies))) OR タイトル: ((Tocilizumab OR actemura OR Atlizumab OR R-1569 OR RG-1569 OR RO-4877533)) OR タイトル: (((CD126) AND (antibody OR antibodies)))
2. 検索項目: タイトル: (((PD1 OR PD-1 OR CD279 OR "programmed cell death 1" OR "programmed cell death-1" OR "programmed cell death1") AND (antibody OR antibodies))) NOT タイトル: ((Lambrolizumab OR Pembrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR SCH-900475 OR h409A11)) OR タイトル: ((nivolumab OR optivo OR MDX-1106 OR ONO-4538 OR BMS-936558))
3. 検索項目: タイトル: ((CCR4 OR CCR-4 OR (chemokine AND receptor-4) OR (chemokine AND receptor4 )) AND (antibody OR antibodies)) OR タイトル: (Poteligeo OR Mogamulizumab OR KW-0761 OR KM-8761 OR AMG-761)
4. 検索項目: タイトル: ((Recomodulin OR Thrombomodulin OR ART123 OR TMD123 OR rhs-TM OR AT-908 OR CD141 OR BDCA-3))

※8-2. Web of Science Core Collection を用いて、  
タイムスパン: 1967-2016. 索引: SCI-EXPANDED, CPCI-S. 2017 年 2 月に検索実施。  
引用レポート 国別は重複を含み合計記載数とは矛盾する

※8-3. タイムスパン: 1967-2016. 索引: SCI-EXPANDED, CPCI-S. 2017/02/04 検索実施

1. 検索項目: タイトル: (Eculizumab OR Soliris OR h5G1.1) OR タイトル: ((complement AND C5 AND alpha) AND (antibody OR antibodies))
2. 検索項目: タイトル: ((Vedolizumab OR Entyvio OR (Anti-beta7 AND Mab) OR MLN-0002 OR MLN-02 OR LDP-02 )) OR タイトル: (((alpha AND 4 AND beta AND 7 AND integrin) AND (antibody OR antibodies))) OR タイトル: (((("lymphocyte Peyer's patch adhesion molecule 1" OR LPAM-1) AND (antibody OR antibodies)))
3. 検索項目: タイトル: (Denosumab OR Pralia OR Prolia OR Ranmark OR Xgeva OR AMG-162 OR NSC-744010 ) OR タイトル: ((RANKL OR (receptor AND activator AND NF-kappaB AND ligand)) AND (antibody OR antibodies))
4. 検索項目: タイトル: (Ipilimumab OR Yervoy OR 10D1 OR Anti-CTLA-4 MAb OR BMS-734016 OR (MAb AND 10D14) OR MDX-010 OR MDX-CTLA4 OR MDX-101) OR タイトル: ((CTLA-4 OR CD152 OR (cytotoxic AND T-lymphocyte-associated AND protein AND 4)) AND (antibody OR antibodies))

5. 検索項目:タイトル: (Belimumab OR Benlysta OR LymphoStat-B OR Anti-BLys OR GSK-1550188 OR HGS-1006) OR タイトル: ((BAFF OR (B-cell AND activating AND factor)) AND (antibody OR antibodies))
6. 検索項目:タイトル: (Ramucirumab OR Cyramza OR IMC-1121 OR LY-3009806) OR タイトル: (((VEGFR2 OR VEGFR-2 OR “vascular endothelial growth factor receptor 2” OR “vascular endothelial growth factor receptor2” OR “vascular endothelial growth factor receptor-2” OR KDR OR FLK1 OR CD309 OR “kinase insert domain receptor”) AND (antibody OR antibodies)))
7. 検索項目:タイトル: (elotuzumab OR Empliciti OR BMS-901608 OR HuLuc-63 OR PDL-063) OR タイトル: ((SLAMF7 OR CS1 OR CRACC OR 19A24 OR CD319 OR (SLAM AND Family AND member AND 7) OR (CD2 AND subset AND 1)) AND (antibody OR antibodies))

## 第 9 章 バイオ医薬品研究開発プロセス分析

### 9.1 バイオ医薬品の特徴付け(変数)

ここでバイオ医薬品、そして日本におけるバイオ医薬品研究開発としての特性を、3つの側面、すなわちシーズ、プロセス、ターゲット(医学ニーズ)として整理し、これらをバイオ医薬品、そしてその研究開発の特性を理解するための変数として考えた。以下に3つの変数についてその考え方を示した。

◇シーズ( $x_i$ ): バイオテクノロジー活用対象物、その対象物生産技術、バイオ医薬品関連新技術

◇プロセス( $y_i$ ): 医薬品として適応した製造プロセス及び関連技術、品質管理技術、製剤技術

◇ターゲット(医学ニーズ)( $z_i$ ): 天然物由来医薬品代替、生体内微量有用因子の活用、先端医学研究知見の活用(前臨床研究・臨床研究含む)、規制に対する対応

第 6 章の表 7 抗体医薬品・研究開発プロセスで考えると、研究開発ステップの No. ①から④がシーズ( $x_i$ )、ステップの No. ⑤から⑫がプロセス( $y_i$ )、そしてステップの No. ⑬から⑭がターゲット(医学ニーズ)( $z_i$ )に相当すると考えられる。

### 9.2 日本のバイオ医薬品研究開発における 3 つの分岐点と関数

第 5 章で日本のバイオ医薬品研究開発での歴史の中で複数の事例を抽出・分析、記述的推論を行い、重要な分岐点として 3 点を抽出し 3 つの分岐点とした。具体的には、1980 年代の異業種を含めた企業が 40 社以上した初期参入期、次に多くの日本企業が研究開発持続継続に失敗し撤退せざるを得ない事態となった 1990 年代の持続継続期、そして最後は 2000 年代に抗体医薬出現後、日本企業の進む道は独自の新薬開発か、バイオシミラー開発か、等と各企業の進路が分かれた進路選択期である。

次に関数について以下のように考えた。ここでの関数とは、日本のバイオ医薬品及びその研究開発の特性を指し、変数とサブ関数で、時系列的にとらえた 3 つの関数、ある種因数分解して詳しく分析することである。時系列的には先の 3 つの分岐点、すなわち、初期参入、持続継続、進路選択それぞれにおいてその時点における関数を考えた。ここで用いる変数はシーズ、プロセス、ターゲット(医学ニーズ)の 3 つである。

### 9.3 サブ関数としての 4 つの壁

第 7 章及び第 8 章で、日本のバイオ医薬品研究開発における障壁となっている、技術経営要素が強い 3 つの壁と科学技術の壁、合計 4 つの壁について説明した。ここではこれら 4 つの壁をサブ関数として位置付けた。科学技術的要素が強い科学技術の壁をサブ関数  $f$  とした。次に技術経営的要素が強い知識の壁をサブ関数  $g$ 、技術の設計・自由度の壁をサブ関数  $h$ 、最後にリダンダンシーの壁をサブ関数  $l$  とした。以上の変数及びサブ関数を用いて 3 つの分岐点における関数を図 20 に示した。なお、日本の

バイオ医薬品研究開発での特性とみなした飛び移りについてはサブ関数とは考えない。その根拠としては、飛び移りの場合、4つの壁のように因数分解、すなわち、細目の変数に分解できないためである。

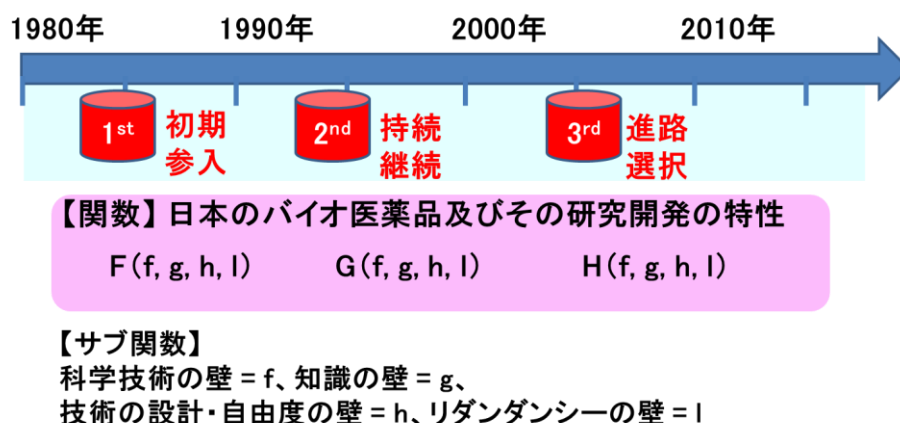


図 20. 日本のバイオ医薬品研究開発における 3 つの分岐点での研究開発の特性を表した関数

#### 9.4 本章のまとめ

本研究では、バイオ医薬品、そしてその日本における研究開発としての特性を、3つの側面（シーズ、プロセス、ターゲット[医学ニーズ]）から整理し、これらをバイオ医薬品、そしてその研究開発の特性を理解するための変数として考えた。また事実から推論し、1980年代の初期参入期には、科学技術、知識、技術の設計・自由度及びリダンダンシーの4つの壁が存在し、日本のバイオ医薬品の研究開発の障壁となっていたことから、これらをサブ関数として捉え、変数をもとに1990年代の持続継続期、2000年代の進路選択期と合わせて3つの分岐点での関数と言う形でバイオ医薬品、そしてその日本における研究開発としての特性を分析した。その結果、2005年以降の進路選択期で見るとこれまでに述べたように、知識の壁が国内の大半の製薬会社には大きな課題として残っており、リダンダンシーの壁は要注意の課題として依然として存在しているが、一方、科学技術の壁は相対的に低くなり、技術の設計自由度の壁も低くなってきたと思われた。

### 第Ⅲ部 日本のバイオ医薬品研究開発戦略～組織間関係論に基づいた分析～

## 第10章 日本のバイオ医薬品研究開発プロセス(「変数」)・組織間関係論・戦略との関係性

### 10.1 組織間関係論を用いる必然性

本研究の第Ⅱ部では、バイオ医薬品自体の特性(技術経営視点)、及び企業におけるバイオ医薬品の研究開発の特性について考察してきた。第Ⅱ部では複数の組織に関わる事項については、知識の壁について一部説明した以外には取り上げて来なかった。しかし、第1章の図2のバイオ医薬品自体の特性と製品研究開発に関わる組織との関係でも示したが、バイオ医薬品と言う製品の研究開発に関わる組織(内部/外部)は、産業構造(外部環境)の変化の影響を受ける。バイオ医薬品と言う製品の特性分析、そして企業におけるバイオ医薬品の研究開発を技術経営視点で見ただけではなく、バイオ医薬品を研究開発している企業、あるいはその企業とその他の組織体との連携等、組織と組織間での関係性に注目することを考えた。

実際、本研究のリサーチクエストである、日本におけるバイオ医薬品への参入容易性及び上市困難性を説明するには、バイオ医薬品を研究開発している製薬会社の戦略について考察することが必要になると考えている。バイオ医薬品への参入容易性及び上市困難性は、バイオ医薬品への参入、あるいはバイオ医薬品の製品化・上市と言う製薬会社の戦略の結果生じたものであり、本研究のリサーチクエストを考察するには、「変数」、及び組織(あるいは組織間関係)及び戦略について分析する必要があると考える。これら3つについてどれか1つだけ进行分析しても、本研究のリサーチクエストを考察し、かつ本研究の目的であるメカニズムの説明には至らないと考えている。

後に本章の10.6.1では、「変数」・組織・戦略の関係について考察するが、製薬会社である戦略が定まると第Ⅱ部で取り上げた各「変数」そして、組織及び組織間関係にも修正・変化が生じることになる。ここで、第Ⅱ部で取り上げた各「変数」について補足説明する。第Ⅱ部第9章の9.1では日本におけるバイオ医薬品研究開発の特性として、シーズ、プロセス、ターゲット(医学ニーズ)をバイオ医薬品、そしてその研究開発の特性を理解するための変数として捉えた。また、第9章9.3では第Ⅱ部で取り上げた技術的要素が強い3つの壁と科学技術の壁、合計4つの壁をサブ関数として位置付けた。さらに、日本のバイオ医薬品研究開発における3つの分岐点における、日本のバイオ医薬品及びその研究開発の特性を関数として捉えた。これらの要素(すなわち、変数、サブ関数、そして関数)を含む日本の製薬会社のバイオ医薬品研究開発プロセス全体を、大きく「変数」として考えた。ここで変数については、変数と「変数」の区別を記載上明確にした。

こうして、本第10章では組織間関係論に基づいた分析を行い、戦略についても製薬会社の事例を基に考えながら、「変数」・組織(あるいは組織間関係)・戦略について考えることとした。第4章でも説明したように、組織間関係論の分析枠組みとしていくつかのパースペクティブが提唱されているが、国内バイオ医薬品の研究開発に影響を与えたパースペクティブとして、4つのパースペクティブ、すなわち、制度化パースペクティブ、



資源依存パースペクティブ、協同戦略パースペクティブ、そして学習パースペクティブを取り上げたい。加えて、学習パースペクティブに近接した研究ネットワークにも注目したい。組織間関係論の分析枠組みには社会ネットワークパースペクティブもあるが、本研究で取り上げる研究ネットワークは、バイオ医薬品を作り製品化するためのもので、特に臨床研究ネットワークが中心となる。それ故、社会ネットワークパースペクティブの分析枠組みとは乖離が大きいと考えている。そのためここでは単に、学習パースペクティブに付随した研究ネットワークとして捉えて行きたい。

ところで本研究で、上市困難性を考察する場合には、バイオ医薬品の上市と言うハードルを越えられずにいる製薬会社の事例の分析だけではなく、上市困難性を克服した企業事例を分析することも重要だと認識している。そこで、本章では上市困難性を克服した国内企業例として、中外製薬、小野薬品、及び武田薬品を事例として取り上げ、考察を進めることとした。なおこれら3社については、第3章の事例研究で既に概略を説明している。

## 10.2 制度化パースペクティブ

### 10.2.1 連動する制度化パースペクティブと国プロジェクト

ここではまず制度化パースペクティブ [Scott, 1987] [Powell & Dimaggio, 1991] に焦点を当てて説明する。制度化パースペクティブに基づく国の施策に関わるとされる、日本のバイオ医薬品研究開発に関わる主な規制、法制度について文献やウェブサイト情報を基に、以下時系列的に書き出した [工業技術院総務部技術調査課, 1982] [四方田千佳子, 2018] [黒川達夫, 2018] [岡田潔, 2016] [松崎淳一, 2013] [松井隆幸, 1992] [次世代産業基盤技術研究開発制度 10 周年記念事業推進委員会, 1992] [齊藤幸則 & 江村陽子, 1985] [並木徹ら, 1982]。

#### 《遺伝子組換え規制》

1979 年組換え DNA 実験指針制定 (文部省、科学技術庁)

1986 年組換え DNA 技術の産業化のための指針制定 (通商産業省、厚生省)

1991 年組換え DNA 実験指針の改正 (科学技術庁)

2004 年組換え DNA 実験指針は廃止、法制化

2003 年遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律が施行

#### 《再生医療関連規制》

再生医療等の安全性の確保等に関する法律 (再生医療安全性確保法) & 改正薬事法: 2013 年 11 月成立

#### 《バイオシミラー関連規制》

2009 年 3 月厚生労働省よりバイオ後続品が追加された (薬食審査発第 0304004 号)

次に技術研究組合等、国プロジェクトによる産官連携の主な動きを、以下時系列的に記載した。

《遺伝子組換え規制関連》

1980 年バイオテクノロジー懇話会：化学系 5 社参加

1981 年ライフサイエンス委員会に 70 数社参加

1981 年バイオテクノロジー開発技術研究組合（次世代産業基盤技術研究組合）に 14 社参加[三菱化成工業、花王石鹼、ダイセル化学工業、三菱瓦斯化学、電気化学工業、三井石油化学工業、協和醗酵工業、旭化成、味の素、武田薬品工業、東洋醸造、住友化学工業、三井東圧化学、三菱化成生命科学研究所]

《再生医療関連規制関連》

再生医療の業界団体である一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）は 2011 年に 14 社が参加し発足。現在 200 社以上

《バイオシミラー関連規制関連》

2016 年 4 月にバイオシミラー協議会が発足（正会員 15 社）

以上の情報を基に図 21 を作成した [Ohara & Nasu, 2018]。日本におけるバイオ医薬品研究開発の 3 つの分岐点を時系列的に明示し、制度化パースペクティブと国プロジェクトに関わる動きを記載したものである。

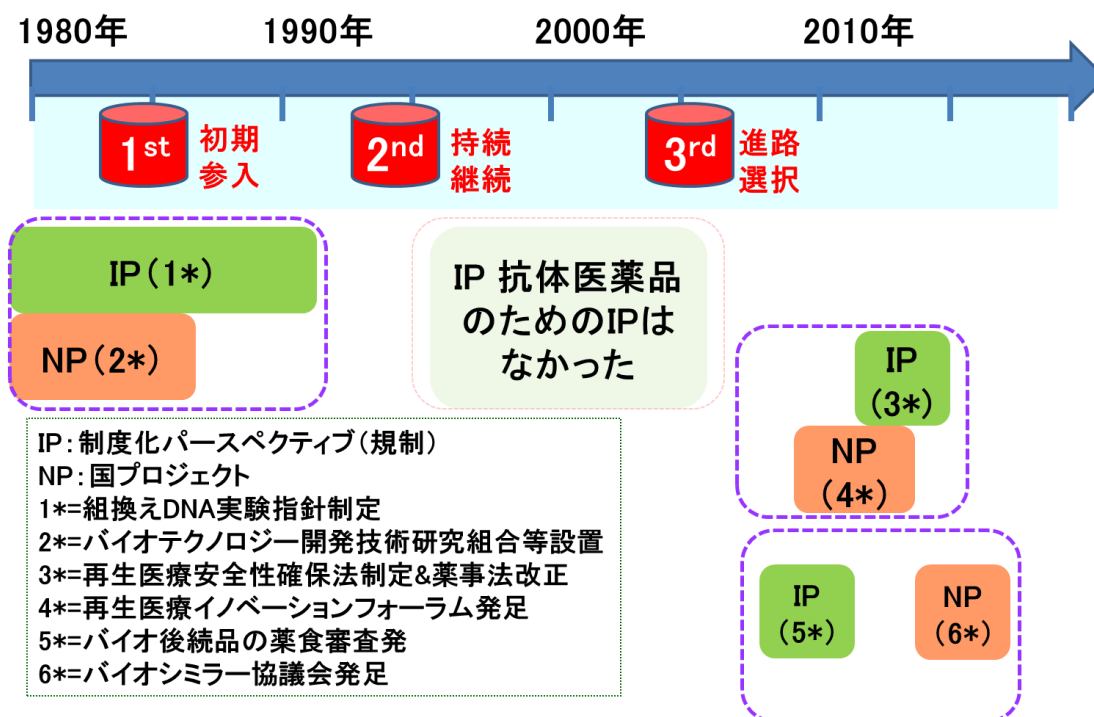


図 21. 連動する制度化パースペクティブと国プロジェクト

初期参入期には、元々欧米で見出された遺伝子組換え技術に基づいたバイオ医薬品作りと言う動きに基づき、日本では国として、複数次にわたる組換え DNA 実験指針制定がなされた[IP(1\*)]。その国の流れを受けて、相次いで 1980 年代前半に、バイオテクノロジー懇話会、ライフサイエンス委員会、そしてバイオテクノロジー開発技術研究組合（次世代産業基盤技術研究組合）が設置された[NP(2\*)]。このように制度化パースペクティブに関する動きを受けて、国プロジェクトに関与する動きが連動して起こることが多いと考えている。実際、進路選択期には、図 21 記載の通り、再生医療とバイオシミラーに関して、制度化パースペクティブに関する動きを受けて、国プロジェクトに関与する動きが連動して起こっている。すなわち、IP(3\*)を受けて NP(4\*)、そして IP(5\*)を受けて NP(6\*)と言う連動した動きが見られる。

#### 10.2.2 制度化パースペクティブに基づく国施策の空白期

図 21 を見ると、持続継続期において制度化パースペクティブと国プロジェクトの連動した動きがないことがわかる。この時期に具体的には抗体医薬品に関する様々な制度化パースペクティブに関する動きがあり、それに連動して国プロジェクトに関与する動きが必要であったのではないかと考えている。上市困難性の要因ともなっていた様々なボトルネックの課題を民間企業単独では解決できなかったとしても、制度化パースペクティブと国プロジェクトの連動した動きで、国の関与により解決できた可能性もあると見ている。1 例として挙げると、適切な制度化パースペクティブ及びそれに対応する国プロジェクトの動き、すなわち前者が規制（ガイドライン、法令等）、後者が研究技術組合、協議会、補助金等の国プロジェクト等を駆使して、抗体医薬の研究開発（特に抗体のヒト化技術開発）を支援することができたのではないか。これが実行に移されなかったのは、1)国がどの技術プラットフォームが重要になるかの見極めを誤ったこと、2)当初欧米に倣って立ち上げた遺伝子組換えの規制に続く、適切な制度化パースペクティブに基づき施策を独自に繰り出すだけの経験が国になかったため、と考えられる。このように必要な時期に適切な制度化パースペクティブに基づく国施策の設定、そしてそれに連動した国プロジェクトの設定がなされなかったことが上市困難性の、少なくとも初期参入期及び持続継続期での 1 つの要因となっていると考えられる。

#### 10.2.3 制度化パースペクティブに基づく国施策と飛び移り

初期参入期において、国のプロジェクトは前述の通り、通商産業省がメインで、科学技術庁、文部省（すべて当時）が加わっていたが、肝心の医薬品に関する管轄である厚生省（当時）のプロジェクトでは目立ったものはなかった。このことは宮田 [宮田満, 1999] が指摘しているあまりにも製造技術に拘泥しすぎたことと関連していると思われる。ところで、日本では上手く機能しなかった国の取り組みであるが、バイオ医薬品産業において世界で最も成果を挙げている米国では国の取り組みはどうだったのであろうか。結論としては、米国では日本とは異なり、国のサポートが上手く機能したと思わ

れる。但し状況は以下の通りで少し複雑であった。①米国政府は適切な国のプロジェクトを提示できたわけではなかった。②1980年に発効された Bayh-Dole Act が大学発ベンチャーや TLO の飛躍的な増加に寄与した。このバイオベンチャーは米国で数多くのバイオ医薬品を世界に先駆けて世に送り出した。③米国企業、とりわけバイオベンチャーは NIH のファンドを利用することができた、と言うものである。

一方、2000 年以降、日本では図 21 にもあるように、バイオ医薬品の新技術をサポートする国プロジェクトが以前よりも充実してきた。そのため、Exploration として新しいプラットフォーム技術に取り組む理由として、自社の戦略として深く考えることなく、他社もやっているから自社もやってみよう、世間的にも注目度が高いからやっておこうと受動的なスタンスで参画している企業も出てきたように思われる。この場合、自社の戦略をきちんと考えていないために、国のサポートが受けられると言うことでまた次の新しいプラットフォーム技術に乗り換えることが考えられる。

さて、ある日本企業が第 7 章で説明した飛び移りを行った場合、図 22 のように模式的に示すことができる [Ohara & Nasu, 2018]。第 1 段階(初期参入期)でバイオ医薬品として例えば、抗体医薬品の研究開発を開始したものの、第 2 段階(持続継続期)で他の日本企業の多くと同様、バイオ医薬品の上市には成功せず、一方、その第 2 段階で欧米において注目されていた抗体医薬品に手を出したくとも、国からのサポートはなく、どうするか迷っていた。そこに再生医療等の新しいプラットフォーム技術が登場し、世間の注目を集めたことから再生医療分野の研究開発につき進んで行くといった流れを例示している。第 7 章で説明した通り、飛び移りは上市困難性につながっている。制度化パースペクティブに関する動きを受け、何らかの国プロジェクトが連発されるといった場合、結果的に企業の飛び移りを誘発し、上市困難性につながるのではないかと考えている。

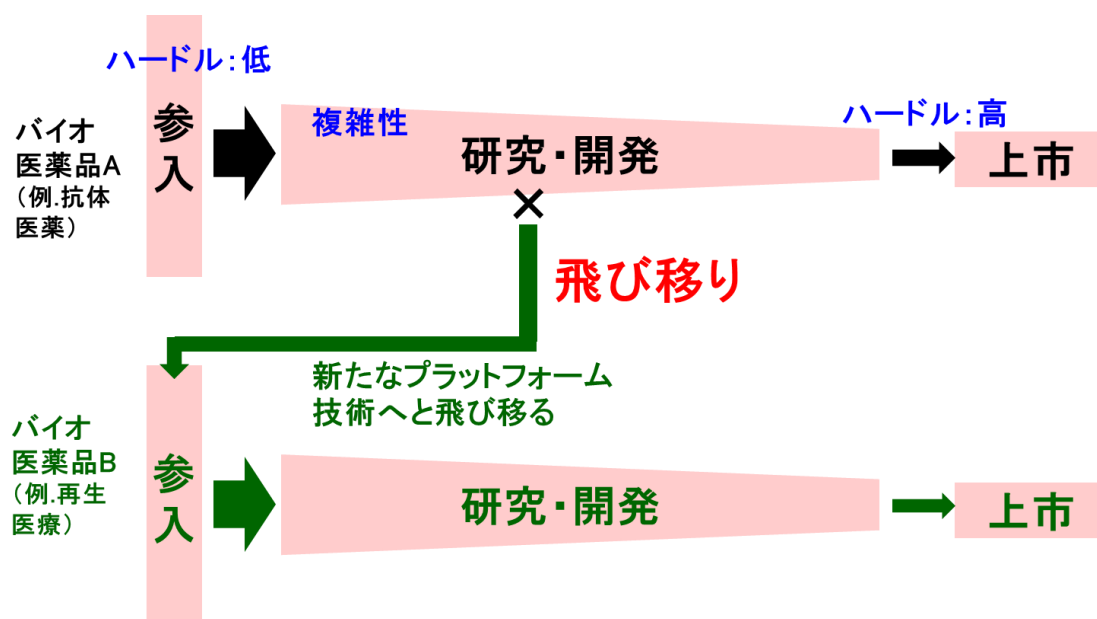


図 22. 新たなプラットフォーム技術への飛び移り

### 10.3 資源依存パースペクティブと協同戦略パースペクティブ

#### 10.3.1 資源依存パースペクティブと協同戦略パースペクティブの関係

次に日本のバイオ医薬品の研究開発に影響を与えたパースペクティブとして、資源依存パースペクティブ [Thompson, 1967] [Pfeffer & Salancik, 1978]と協同戦略パースペクティブ [Astley & Fombrun, CJ, 1983]に焦点を当て考察を試みた。

具体的には現在バイオ医薬品の主流となっている抗体医薬品の研究開発に関わる技術を保有している企業とそのライセンスアウト先企業、受託研究開発(CRO)及び受託製造(CMO)企業とそこに委託する製薬企業と言う組織の関係を、資源依存パースペクティブ及び協同戦略パースペクティブと言う 2 つのパースペクティブを基に分析を試みた。第 4 章で説明した先行研究でわかるように、バイオ医薬品の研究開発において、これまで資源依存パースペクティブと協同戦略パースペクティブの両方のパースペクティブに基づく動きの関係にフォーカスした研究はなされていない。そこで本研究では日本のバイオ医薬品開発に影響を与えたと考えている、これら資源依存パースペクティブと協同戦略パースペクティブと言う 2 つのパースペクティブについて、以下検討を行った。

#### 10.3.2 分析手法とその結果

最初に、各種特許データベース(特許情報プラットフォーム JPlatPat、Espacenet、USPTO)等を基に、バイオ医薬品関連の主な重要特許技術を整理した(表 26) [大西宏一郎 & 長岡貞男, 2009]。特許名称として特許発明機関と発明者を組み合わせた名称を記載した。特許技術の項目には特許技術の内容を簡潔に記した。

表 26. バイオ医薬品関連の主な重要特許技術

特許名称	特許技術
Stanford Cohen Boyer	遺伝子組換え技術によるタンパク質生産方法
Columbia Axel	外来遺伝子導入と遺伝子増幅方法
Genentech Cabilly I	ヒトとヒト以外のキメラでの抗体生産方法
Genentech Cabilly II & III	組換え宿主細胞内における免疫グロブリン鎖の同時発現
MRC Winter	CDR移植による抗体ヒト型化
PDL Queen	抗体の親和性を改善するヒト型化
Wellcome Page	CHO細胞を用いた抗体生産
UCB Celltech Adair	CDR移植による抗体ヒト型化
Abgenix Kucherlapai	ヒト抗体産生遺伝を保有するマウスを用いたヒト抗体産生方法
GenPharm Medarex Lonberg	ヒト抗体産生遺伝を保有するマウスを用いたヒト抗体産生方法
Kirin-Medarex Kuroiwa	ヒト人工染色体を含む非ヒト動物

例えば、Stanford Cohen Boyer 特許は、米国特許 US4237224 を基盤としており、遺伝子組換え技術によるタンパク質生産方法をその特許技術内容としている。特許の失効時期は米国で 1997 年である。本特許技術に関して世界の 468 社がライセンス費を支払い、合計 255 ミリオン米国ドル(2001 年迄)となっている [Feldman, et al., 2007]。

次に資源依存パースペクティブと協同戦略パースペクティブの関係を分析した。まず A 社については知的財産(以下、知財)を保有している会社、B 社を CRO もしくは CMO、そして C 社を A 社保有の知財(技術)を使用する、及び B 社の設備・知財を活用する立場の会社として、ケース 1、ケース 2、ケース 3、及びケース 4 を考え、3 社の関係を考えた。それぞれのケースにおいて資源依存パースペクティブもしくは協同戦略パースペクティブのどちらがドミナントになっているかを記した(表 27)。

表 27. 資源依存パースペクティブと協同戦略パースペクティブの関係

	C社の立場	アクション (A社・B社/C社)	パースペク ティブ
ケース1	A社の知財を侵害する状況 下でやむなくライセンスイン	A社の知財の詳細(ノウハウ含)はC社 には非開示	資源依存 パースペクティブ
ケース2	A社の知財を有効に活用す べくライセンスイン	A社の知財の詳細(ノウハウ含)の開示 をC社が受ける	協同戦略 パースペクティブ
ケース3	B社(CRO、CMO)の設備・ 知財を有効に活用	B社は既存の枠組み内で受託事業実 施	資源依存 パースペクティブ
ケース4	B社(CRO、CMO)の設備・ 知財を有効に活用	B社はC社のために設備等の増強を実 施(場合によっては専用)	協同戦略 パースペクティブ

A 社: 知財を保有している会社

B 社: CRO もしくは CMO

C 社: A 社保有の知財(技術)を使用する、および B 社の設備・知財を活用する立場の会社

バイオ医薬品研究開発における資源依存パースペクティブの分類を図 23 に示した。バイオ医薬品研究開発時には様々な組織間関係が存在し、資源依存パースペクティブにおいても資源保有者の資源に依存する資源活用者は種々の場面で見られる。ここでバイオ医薬品研究開発における資源依存パースペクティブの対象資源技術の重要度によって資源保有者 A と資源活用者 B 間でのパワーの所在が異なってくることが示される(図 23)。



バイオ医薬品研究開発における資源依存パースペクティブの対象資源技術の重要度によって資源保有者Aと資源活用者B間でのパワーの所在が異なってくる

- a) 絶対的に強固: 組換え技術、抗体技術
- b) 代替可能: ヒト化抗体技術、高生産性技術、他
- c) 通常: 様々な物品等

特許失効により大きく変動有 [ a)、b) ]

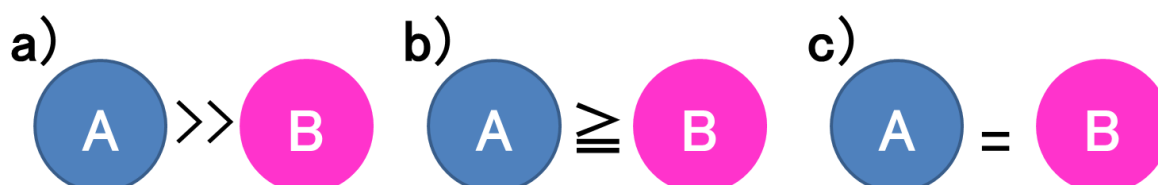


図 23. バイオ医薬品研究開発における資源依存パースペクティブの分類

バイオ医薬品研究開発においては、例えば、絶対的に強固な特許技術として過去存在したものには、1 つは表 26 の特許名称 Stanford Cohen Boyer による遺伝子組換え技術によるタンパク質生産方法が挙げられる。さらに表 26 の特許名称 Genentech Cabilly I のヒトとヒト以外のキメラでの抗体生産方法、および Genentech Cabilly II & III の組換え宿主細胞内における免疫グロブリン鎖の同時発現も挙げられ得る。絶対的に強固な特許技術(図 23 の a))とは、その時点で他の技術で代替はできないことを意味している。この場合の資源保有者 A と資源活用者 B 間でのパワーの所在については、図 23 の a)にもある通り、資源保有者 A は資源活用者 B に対して圧倒的にパワーを有しており、資源活用者 B は資源保有者 A に完全に依存している状況と言える。

一方、その時点で他の技術で代替が可能であるが資源活用者にとって何らかの理由で、資源保有者の特許技術に依存する場合も考えられる。代替可能(図 23 の b))については、表 26 の特許名称 MRC Winter の CDR 移植による抗体ヒト型化、PDL Queen の抗体の親和性を改善するヒト型化、UCB Celltech Adair の CDR 移植による抗体ヒト型化、Abgenix Kucherlapai のヒト抗体産生遺伝を保有するマウスを用いたヒト抗体産生方法、GenPharm Medarex Lonberg のヒト抗体産生遺伝を保有するマウスを用いたヒト抗体産生方法、Kirin-Medarex Kuroiwa のヒト人工染色体を含む非ヒト動物、及び Columbia Axel の外来遺伝子導入と遺伝子増幅方法等多数の特許技術が挙げられる。この場合の資源保有者 A と資源活用者 B 間でのパワーの所在については、図 23 の b)にもある通り、資源保有者 A は資源活用者 B に対してパワーを有しており、資源活用者 B は資源保有者 A に依存している状況と言える。但しこの場合は、数少ないが他に代替技術も存在することから、a)の場合ほど資源活用者 B は資源保有者 A に依存しているとは言えない。

その他には特許等知財以外の通常の様々な物品等について挙げられる。例えばものの作りの視点でいえば、バイオ医薬品は微生物や動物細胞等を培養、その培養液が

らタンパク質を精製し、製剤化して医薬品として使用するが、そこで必要になる培養用及び精製用資材、医薬品の品質確認のための資材、製剤化に必要な資材を資材保有者、すなわち資源保有者 A からバイオ医薬品を製造する会社、すなわち資源活用者 B が購入し使用する。基本的にいくらでも代替可能な資材であり、複数の資源保有者から購入できる。このような場合は、資源保有者 A と資源活用者 B 間でのパワー関係は均一であると言える(図 23 c))。

### 10.3.3 資源依存パースペクティブと協同戦略パースペクティブの関係: 分析結果の考察

資源依存パースペクティブと協同戦略パースペクティブの関係は、表 27 に示したように A 社、B 社、そして C 社の関係をバイオ医薬品の研究開発に即して考えると、表 27 のケース 1、ケース 2、ケース 3、そしてケース 4 のように考えられる。A 社は知財を保有している会社、B 社は CRO もしくは CMO、C 社は A 社保有の知財(技術)を使用する、および B 社の設備・知財を活用する立場の会社とする。表 27 のケース 1 では、C 社の立場として A 社の知財を侵害する可能性のある状況下でやむなくライセンスインすると仮定すると、A 社の知財の詳細(ノウハウ含)は C 社には多くの場合非開示となり、この場合 C 社は A 社の資源に依存している関係となり、資源依存パースペクティブに基づく依存の組織間関係と言える。一方、表 27 のケース 2 では、C 社の立場として A 社の知財を有効に活用すべくライセンスインすると仮定すると、A 社の知財の詳細(ノウハウ含)の開示を C 社が受けることとなり、この関係は多くの場合協同戦略パースペクティブに基づく連携の組織間関係へと変化する。表 27 のケース 3 では、C 社の立場として B 社(CRO もしくは CMO)の設備や知財を有効に活用し、B 社は既存の枠組み内で受託事業を実施する。この場合は C 社が B 社の資源に依存している資源依存パースペクティブの組織間関係と見ることができる。最後の表 27 のケース 4 では、C 社の立場として B 社(CRO もしくは CMO)の設備・知財を有効に活用し、B 社は C 社のために設備等の増強を実施(場合によっては専用設備化)する場合である。この場合は C 社が B 社と協同でお互いにベネフィットが得られる関係構築へと進み、協同戦略パースペクティブに基づく連携の組織間関係へと変化すると考えた。

以上 4 つのケースを総合して考えると、いずれも資源依存パースペクティブ及び協同戦略パースペクティブ両パースペクティブの影響を受けるとされる組織間関係に分類することができた。C 社の立場の企業は基本、ケース 1 よりもケース 2 を志向し、ケース 1 の組織間関係をできるだけ回避したいと思われる。またケース 3 の場合も、医薬品の恒常的な製造を考えるとケース 4 の組織間関係へと転換したいと思われる。このようにいずれの場合においても、企業組織による自律性保持と他組織への依存回避の動きが示唆された。このように資源依存パースペクティブと協同戦略パースペクティブの関係から、本研究のリサーチクエストである、国内におけるバイオ医薬品への参入容易性及び上市困難性については、以下のように説明はできるのではないかと考えている。すなわち、企業組織による自律性保持と他組織への依存回避の動きは



あることから、資源依存パースペクティブが影響を与える特許等の知財回避のための、協同戦略パースペクティブに基づく何らかの戦略、例えば、連携、アライアンス等が起り得る。上市困難性についてはこの際の戦略が上手くはまらなかった、最良の判断ができなかった場合が考えられる。

#### 10.4 学習パースペクティブ(組織内学習と組織間学習)

第 8 章で知識の壁について説明したが、本研究のリサーチクエストンに関して考察すると、知識の壁は現在も重要な障壁であり、上市困難性の大きな根拠となっていると思われる。しかし実際、一部の企業では知識の壁はかなり解消されてきていると見ることもでき、未だ解消できていない企業では知識の壁における知識は組織学習を行い習得し、障壁を克服すべきものであると考えられる。ここで知識の組織学習は、組織間関係論の考え方として学習パースペクティブの理論に関わっている [Yves, 1996]。第 4 章でも説明した通り、学習パースペクティブは、外部の知識を獲得・学習し、知識を結合、新たな知識や能力を創造するという視座・視点である。組織間における知識の伝達・移転・創造に注目している。

##### 10.4.1 学習パースペクティブ～中外製薬の事例分析～

学習パースペクティブ、及び組織学習と日本におけるバイオ医薬品研究開発との関係を説明するために、最初に中外製薬の事例を説明する。中外製薬については第 3 章で詳細に示した事例を前提にして話を進める。中外製薬のバイオ医薬品研究開発戦略を分析すると、重要な 4 つの組織間関係論のパースペクティブの中では、協同戦略パースペクティブに加えて、学習パースペクティブが重要な役割を担っていることが判明した。3 つの分岐点の中で第 1 の分岐点である 1980 年代の初期参入期には、従来の低分子医薬品とは全く異なる医薬品の研究開発が要求された。当初は世界中の参入したすべての企業にとって同様な状況であった。日本で異業種からバイオ医薬品の研究開発に参入した企業の中には、むしろこれまでの低分子医薬品の経験がないことがかえって強みになると考えた会社もあったと思われる。中外製薬は製薬企業であり、それまでに低分子医薬品の研究開発の経験があった。中外製薬としては遺伝子組換え技術及びそれによるタンパク医薬品の生産研究の経験がなかったことから、第 3 章に記載した米国のバイオベンチャーで、遺伝子組換え技術でのタンパク医薬品の研究開発において、一時期 Genenetch 社よりも先行していた Genetics Institute 社に資本参加した(1983 年) [大杉義征, 2013]。この資本参加の意図は主に EPO の共同研究開発にあった。なおこの当時、中外製薬以外にも日本企業のいくつか、例えばキリンビールや山之内製薬等は Genetics Institute 社から遺伝子組換えタンパク医薬品の技術を導入している。他には欧米の主要なバイオベンチャーとしては Genentech 社、Cetus 社、Biogen 社、Genex 社、Integrated Genetics 社、Celltech 社等が挙げられる。第 3 章でも説明したが、初期参入期に中外製薬が米国バイオベンチャーと提携したの

は、既に Genetics Institute 社が先行して EPO の研究開発を進めていたためである。Genetics Institute 社が実施する研究(EPO 遺伝子クローニング、EPO タンパク質の発現、10L スケールでの生産技術確立)に対して提携の対価を支払い、徹底的に学習したと考えている(表 1)。

同時に、中外製薬では独自に G-CSF についての基礎研究を実施していたことから、G-CSF についての研究開発を迅速に進めるための予習としての役割もあったのではないかと見ている。1980 年代の初期参入期はもの作りに関して各社が学習する時期であったとも言える。ここで、第 4 章で説明した Argyris,C.のダブル・ループ学習/シングル・ループ学習の考え方が関わってくると考える [Argyris, 1976]。従来の低分子医薬品の研究開発、特にもの作りにおいては、学習形態はシングル・ループ学習であった。成果と行動戦略とを結ぶ 1 本の輪(ループ)の中で行われる学習であった。ところが、バイオ医薬品のもの作りでは、それまでのシングル・ループ学習では対応できなくなった。行動にいくら修正を加えても、従来の医薬品とは全く製法も異なることから、当初の目的は達成不能であった。そこでダブル・ループ学習を行うように切り替わり、結果に基づき行動するだけではなく目標自体も修正するという新たな輪を通して、新しい体系や規範を作り出そうとしたり、問題解決を図ったりする新たな学習へと向かって行った。どうすれば支配的な従来の価値基準や目標を捨て去り、バイオ医薬品のもの作りができるのかが課題であった。この課題を解くために、中外製薬は Genetics Institute 社と提携したと考えることができる。Genetics Institute 社のようなバイオベンチャーでは、従来の低分子医薬品のもの作りの価値基準や目標もなく、真っ新たな環境下で新しいバイオ医薬品を作ることができた。一方、中外製薬は従来の低分子医薬品のもの作りのしがらみが残っていたこともあり、Genetics Institute 社との提携は、ダブル・ループ学習へと進むためにも重要であったと考えている。

次は初期参入期から第 2 の分岐点の持続継続期の中外製薬についてである。この時期中外製薬が学習したのは、バイオ医薬品の臨床試験(治験)についてである。第 3 章でも説明した通り、EPO については 1986 年 12 月に第 I 相臨床試験開始、1987 年 3 月から前期第 II 相臨床試験開始、1987 年 10 月から後期第 II 相用量比較試験開始、1988 年 4 月第 III 相比較試験、そして 1988 年 9 月にはすべての臨床試験終了、1988 年 12 月に透析施行中の腎性貧血の効能で厚生省(当時)に申請、1990 年 1 月厚生省による承認獲得と言う、臨床試験開始から承認まで 4 年程度と言う驚くべきスピードであった。EPO の場合は、Genetics Institute 社との共同研究体制であった。

2 つ目のバイオ医薬品である G-CSF の場合は、1987 年 4 月第 I 相臨床試験開始、1988 年 1 月第 II 相臨床試験開始、1989 年末に厚生省に申請、1991 年末に厚生省から好中球減少症治療薬として承認された。G-CSF の場合は、臨床試験開始から承認まで 5 年弱であった。なお臨床試験は、東京大学第三内科の高久史麿教授を研究班長にして実施した。競合であったキリンビールも同じ高久史麿教授が研究班長となっていた。G-CSF の場合は、基礎研究段階では東京大学医科学研究所(浅野茂隆、長田重一ら)との共同研究体制であった。このように中外製薬はバイオ医薬品の臨床試験について、EPO と G-CSF という 2 品目について学習を経験することができた。しかも臨

床試験開始から承認取得まで両品目共にかなり速いスピードで達成しており、バイオ医薬品の臨床試験の経験がなかった中外製薬としては、低分子医薬品の臨床試験経験を活かしつつ、厚生省等当局とも綿密に相談をしながら進めたものと思われる。臨床試験そのものだけではなく、バイオ医薬品の製品の品質規格作り等手探りでの作業であったと思われる。この段階では、まだ ICH のガイドラインはなかった時代である。強いていえば、G-CSF に関しては、米国で Amgen 社が一足先に臨床試験入りしており、その最新情報を入手・活用できた可能性もある。しかしこの段階での中外製薬のバイオ医薬品に関する臨床試験の学習は、シングル・ループ学習ではなく、ダブル・ループ学習へと向かったと考えている。この根拠としては当時中外製薬では EPO や G-CSF のような血液疾患の治療薬の臨床試験の経験がなかったことが挙げられる。第 3 章でも説明した通り、特許係争のため、EPO では欧米共に市場進出を阻まれたが、G-CSF では北米以外、つまり日本と欧州での展開は可能となった。しかしこのことが、欧米でのバイオ医薬品に関する国際的な臨床経験不足につながった可能性は否定できない。また、EPO と G-CSF は両方ともに血液疾患関連物質でもあることから、臨床試験に際しても同じ臨床研究機関を活用できる等、共進プロセスがあったと考えられる [吉田秀紀, et al., 2007]。

次に、持続継続期から第 3 の分岐点である進路選択期、すなわち 1990 年代から 2000 年代の中外製薬について説明する。この段階では中外製薬は、もの作りと臨床試験それぞれで新しい学習を行った。もの作りについては、抗体医薬品(可溶性 IL6 受容体抗体)に関して、IL6 遺伝子をクローニングした後、可溶性 IL6 受容体についても遺伝子クローニングした大阪大学岸本研究室と密接な関係を構築、共同研究を実施した。抗体医薬品についてはこれまでも触れているように、副作用の低減化を図るためにヒト化する必要がある。この点については、英国の MRC の研究グループに中外製薬の研究者を派遣した。マウスの活性を保持したままのヒト化は世界初の快挙であり、短い期間で IL6 受容体抗体のヒト化に成功した。徹底したアライアンス戦略で押し通し、抗体のヒト化の基礎の学習を行うことに成功している。先の EPO や G-CSF の学習とは異なる位置付けでの学習と考えられる。

さて、2002 年に中外製薬は世界トップレベルの製薬会社 Roche 社の傘下に入り、同じく傘下にあったバイオ医薬世界最大手の米国 Genentech 社の膨大なバイオ医薬品に関する知見が得られることとなった。かつ抗体作製の基本特許(Cabilly I、Cabilly II、Cabilly III 特許)も自由に活用できる立場となった。そうした環境下で、中外製薬は可溶性 IL6 受容体抗体の臨床試験を進め、2005 年にキャッスルマン病を対象に日本での承認を取得、2008 年に日本で関節リウマチを対象に承認取得に成功した。また欧米でも Roche 社と共に臨床試験を進め、2009 年欧州、2010 年米国で承認が得られた。Roche グループは、その時点でのバイオ医薬品製品数が最大であった Genentech 社を擁し、バイオ医薬品に関して当時世界で最大の知見を保有していたと考えられる。中外製薬は Genentech 社及び Roche 社から様々な学習ができたと思われる。

最後に、第 3 の分岐点である進路選択期以降、すなわち 2000 年代から現在に至る中外製薬についてである。この段階では、中外製薬は Genentech 社及び Roche 社と

日米欧 3 社連合を形成し、バイオ医薬品に関するトッププレイヤーとして切磋琢磨していった。遅れて本グループに加わった中外製薬もこのグループで存在感を見せようと頑張ってきたと見ている。特に近年、抗体医薬品の新しい形態である革新的抗体改変技術に関して提案・アピールしてきている [斉藤幹良, 2016]。例えば、①SMART-Ig: リサイクリング抗体技術 [Igawa, et al., 2010]、及びスーピング抗体技術 [Igawa, et al., 2013] が挙げられる。本技術の例として SA237 (視神経脊髄炎: 臨床第Ⅲ相) がある。次に②ART-Ig: バイスペシフィック抗体技術 [Sampei, et al., 2013] は、これは Emicizumab (血友病 A: 臨床第Ⅲ相)、③TRAB: T 細胞による細胞傷害抗体技術で、ERY974 (固形ガン: 臨床第Ⅰ相)、そして④ART-Fc: ADCC 活性増強技術と 4 つの革新技术を挙げることができる。また、中外製薬は、次世代中分子創薬と言う概念で、低分子医薬と抗体医薬の長所を併せ持つ中分子医薬品の創出を目指している。例えば、環状ペプチド等が現状その候補となっている。こうした新しい医薬品の作り方を中外製薬一人で自習するのではなく、Genentech 社及び Roche 社を交えたバイオ医薬品研究開発 3 社連合で総合力を発揮し創出していると考えられる。

#### 10.4.2 学習パースペクティブ～小野薬品の事例分析～

小野薬品については、第 3 章で詳細に説明したことを前提にして話を進める。小野薬品のバイオ医薬品研究開発戦略を分析すると、中外製薬と同様に、重要な 4 つの組織間関係論のパースペクティブの中では、協同戦略パースペクティブに加えて、学習パースペクティブが重要な役割を担っていると考えている。3 つの分岐点の中で第 1 の分岐点である 1980 年代の初期参入期には、バイオ医薬品の研究開発の世界では小野薬品の存在はあまり目立っていなかった。当時同社はプロスタグランジン関連の低分子医薬品の研究開発に邁進していた。しかし同社は当時日本の分子生物学を活用した医化学研究の権威であった京都大学の本庶教授と密接な共同研究体制を維持しており、先述の通り IL4 について、小野薬品によるもの作りと本庶研究室を中心とした IL4 の臨床的有用性の検証についての研究体制が 1980 年代後半には整えられつつあった。実際、日本特許の出願も公開特許で 1980 年代出願特許の分割を含めて複数の出願がなされている (特開平 02-485、特開平 08-0676987、特開平 09-215496、特開平 10-262673)。残念ながら IL4 については日の目を見なかったが、いくつかのバイオ医薬品関連研究の準備を行うことができた。例えば、第 3 章でも触れた、米国バイオベンチャー Telios 社から 1990 年にペプチド角膜損傷治療薬を導入、1994 年には同じく米国バイオベンチャー Genetics Institute 社と、分泌蛋白ライブラリーにより、新規遺伝子の探索共同研究の実施等を行った。このように小野薬品は、プロスタグランジンの低分子医薬品研究開発でも見せた、しっかりとした基礎的知見の理解と蓄積、もの作り技術の蓄積、臨床的な知見の構築といった知識の学習を、バイオ医薬品においても同様に行おうとしていたように思われる。先の中外製薬が 3 つの分岐点の中で、初期参入期にダブル・ループ学習で新しいバイオ医薬品の作り方を学習できたのに対

して、小野薬品は IL4 等の研究開発が順調ではなかったことから、同時期には学習できず、その後の持続継続期にも学習できずにいたと見ている。

こうした中、転機となったのは、1992 年に本庶研究室で見出された PD-1 分子に関する取り組みであった。PD-1 についてはその抗体について結果的に本庶研究室と小野薬品間で共同研究に進んでいった [原泰史 & 長岡貞男, 2016]。この経緯については既に第 3 章の表 2 に示した。この流れの中で、2002 年に「小野薬品はガン免疫療法剤の共同開発相手を求めて国内外の製薬会社等 13 社を 1 年かけて訪問したがそのほとんどから断られた」わけであるが、筆者もこの当時学会で小野薬品が共同研究の呼びかけを、学会参加者に対して行っていたことを記憶している。小野薬品はこの当時抗体医薬品の研究開発経験がなく、特に抗体医薬品の場合は、副作用の低減のために抗体のヒト化が必須であるが、その点についての経験もなかったことが共同開発相手を探索する動機の一つとなっていたように思われる。共同開発相手の探索が順調でない中、Medarex 社と小野薬品は 2005 年に共同開発契約を締結し、PD-1 抗体のヒト化とその臨床研究に進んでいった。実は Medarex 社には既に、2000 年に締結されたキリンビールとのストラテジック・アライアンス契約という日本企業との共同研究開発の経験があった。両者共にトランスジェニックマウスを用いた完全ヒト抗体作製技術の構築を進めており、その中でより完全なヒト抗体作製技術構築を求めたアライアンス契約であった。

2005 年末に Medarex 社のヒト抗体作製技術を用いて、ヒト型 PD-1 抗体が完成された後、2006 年に米国で、2008 年には日本で臨床試験が開始された。こうした臨床試験実施に進むことが可能となった背景には、PD-1 抗体、すなわち Opdivo (nivolumab) のもの作りに目途が付いたと言うことである。このあたりの状況は既存資料では明確にされていないが、状況的には Opdivo の生産細胞株が定まり、抗体のアミノ酸配列も確定し、アップストリーム、ダウンストリーム共に工業化に向けた基礎的な検討が終了し、工業化についても目途が立っている状態になったと言うことになる。この新しい医薬品 (バイオ医薬品) の作り方については、小野薬品にとっては実質初めての経験であり (IL4 等については途中までは経験があったと考えられるが)、自習あるいは Medarex 社から組織間学習したと言うことになる。一方 Medarex 社は、1987 年に米国 Dartmouth Medical School の免疫学のグループにより設立されており、免疫チェックポイント阻害薬と言う PD-1 抗体と同じ範疇に属する CTLA-4 抗体の研究開発経験を有していた。第 3 章で示した通り、2006 年には、PD-1 抗体について Investigation New Drug 申請が米国 FDA により承認され、米国での固形ガンを対象とした第 I 相試験が開始された [本庶佑, 2016]。一方日本では 2008 年に固形ガンを対象とした第 I 相試験が開始された [本庶佑, 2016]。

その後 2009 年に突如、Medarex 社が BMS 社に買収された。これにより BMS 社は PD-1 抗体を北米で開発・商業化する権利を得た [原泰史 & 長岡貞男, 2016]。抗ガン剤の臨床試験での経験は、Medarex 社には CTLA-4 抗体での経験があったが、BMS 社には抗体医薬品での経験はまだなかった。しかしバイオ医薬品の臨床開発経験は CTLA-4 の細胞外ドメインとヒト免疫グロブリン G の定常領域からなる融合タンパ

ク質(抗体様医薬品)である Orencia(abatacept)[2005 年米国で承認取得]で自己免疫疾患用途での経験があった。低分子医薬品での抗ガン剤の経験としては、チロシンキナーゼ阻害薬である分子標的薬 Dasatinib が挙げられる。2006 年に米国 FDA から承認を取得している。2009 年に BMS 社に M&A されるまでは Medarex 社の臨床試験での経験、M&A 以降は BMS 社の臨床試験での経験と 2 社の臨床試験での知識を学習しながら、小野薬品自体も日本国内での臨床試験を進めている。そうして米国での BMS 社よりも少しだけ早く、2014 年に小野薬品は日本国内で根治切除不能な悪性黒色腫を対象に製造販売承認を取得するに至った。この臨床試験での知識の学習は、小野薬品の場合、元々抗ガン剤での経験及び抗体医薬品での開発経験がなかったことから、ダブル・ループ学習を行ったと見ても差し支えないと考えている。

#### 10.4.3 学習パースペクティブ～武田薬品の事例分析～

武田薬品についても第 3 章で詳細に事例紹介を行っているが、ここではそこで説明したことを前提にして話を進める。武田薬品のバイオ医薬品研究開発戦略を分析すると、中外製薬及び小野薬品と同様に重要な 4 つの組織間関係論のパースペクティブの中では、協同戦略パースペクティブに加えて、学習パースペクティブが重要な役割を担っていると考えている。3 つの分岐点の中で第 1 の分岐点である 1980 年代の初期参入期には、中外製薬や小野薬品と比較するとバイオ医薬品の研究開発の世界では武田薬品の動向は国内最大手の製薬企業であるだけに注目されていた。しかし、日本の中で最も早くバイオ医薬品の研究開発に着手したわけではなかった。第 3 章にも記した通り、初動では、東レや住友化学に比べると遅れていた。東レはインターフェロン $\beta$ について 1971 年より同社基礎研究所で研究開発を開始していた。遺伝子組換え技術ではなく線維芽細胞培養法による製造方法を用いており、1982 年に脳腫瘍及び悪性皮膚ガンに対する新薬として厚生省(当時)に製造承認申請を行った。住友化学は 1975 年にスウェーデンの Kabi Vit Rum 社と提携し、彼らが人体から抽出したヒト成長ホルモンを日本で輸入販売を行っていた。1982 年から Kabi Vit Rum 社が遺伝子組換え技術で作製したヒト成長ホルモンに関して国内で臨床試験を開始した。また 1980 年に英国 Wellcome 社と提携し、ヒトリンパ芽球細胞を培養して製造する天然型インターフェロン $\alpha$ の研究開発を進めた。一方、遅ればせながら、武田薬品は 1981 年に Roche 社と遺伝子組換え技術を用いたインターフェロンの企業化で提携した。Roche 社は 1980 年にインターフェロンの大量生産技術を確立していた。武田薬品の動きは先行していた細胞培養法ではなく、当時本命と期待された遺伝子組換え技術を用いた方法でのインターフェロン生産に拘ったものであった。第 3 章でも説明した通り、1987 年に注射用乾燥インターフェロン $\alpha$ -2a(組換え型)(キャンフェロンA)の承認を腎臓ガン、多発性骨髄腫及び B 型慢性活動性肝炎の治療薬として得、1988 年 1 月に日本で製造された遺伝子組換え医薬品として第 1 号の販売開始となった。

また、武田薬品は遺伝子組換え IL2 についてもこの当時精力的に研究開発を進めた。生体内微量成分でバイオ医薬品候補としては当時、インターフェロンとインターロイ

キンの大きく 2 つが注目されていた。中外製薬はこの流れから離れ勝算を秘めて、敢えてニッチな血液製剤分野に向かったが、武田薬品は国内トップ製薬であり、最も注目されていた 2 分野に真正面からぶつかっていった。IL2 については、遺伝子組換え IL2 の特許を取得した味の素から 1987 年にライセンスを受け製品化したもので、1983 年に臨床試験(第 1 相)を開始し、1992 年に厚生省(当時)から血管肉腫治療薬として承認を獲得、販売を開始した。

初期参入期での武田薬品のバイオ医薬品に関する学習を考えると、以上説明したインターフェロン  $\alpha$ -2a 及び IL2 の 2 品目が主対象となる。インターフェロン  $\alpha$ -2a については、武田薬品と日本ロシュが共同で日本において研究開発を進めることになっていったため、日本ロシュの親会社 Roche 社から先行情報が入手できるものの、日本での臨床試験実施については武田薬品と日本ロシュが共同で実施する形であった。そもそも Roche 社も Genentech 社から技術導入し 1981 年から臨床試験を開始している。これは武田薬品と Roche 社が提携した年と同じ年である。武田薬品としてはバイオ医薬品と言う新しい医薬品の作り方の学習を行ったわけであるが、武田薬品としても従来の低分子医薬品の経験しかない中、中外製薬と同様ダブル・ループ学習を行い学んでいったと考えられる。しかしインターフェロン  $\alpha$ -2a 及び IL2 の臨床試験についての学習に関しては、ダブル・ループ学習ではなくシングル・ループ学習であったと考えたい。その根拠としては、インターフェロン  $\alpha$ -2a 及び IL2 共に基本は抗ガン剤を目指すものであったが、既に武田薬品は抗ガン剤の臨床試験の経験があったためである。抗ガン剤の研究開発と言う点では、武田薬品の最初の抗ガン抗生物質製剤は 1961 年に製品化されたトヨマイシンであった。その後、合成化学の手法で、5-フルオロウラシルを基本とした抗ガン剤の合成に成功し、1978 年にフルエードと言う製品名の低分子医薬品を上市している〔武田二百年史編纂委員会, 1983〕。

武田薬品では、1989 年にバイオチームが解散<sup>※10-1</sup> ということになり、実際は IL2 の上市は 1992 年ではあるが、バイオ医薬品の基礎研究については 1990 年代には本格的には実施はできていないと思われる。第 2 の分岐点である持続継続期に日本の製薬会社がバイオ医薬品の研究開発において低迷期に陥ったとする本研究に矛盾のない事例であると言える。武田薬品は 2000 年頃ゲノム創薬ブームを呈した時期に、既存の低分子医薬品のターゲット受容体の多くが、G タンパク質共役型受容体(GPCR)であることに着目して、低分子医薬品のスクリーニングを公言し、大規模かつ精力的に実施した。しかし結果は、期待したようなブロックバスター化できる低分子医薬品の連続的な創出には至らなかった。この 2000 年代初頭は、欧米で抗体医薬品の初期の成功例が出てきた頃であり、日本の製薬企業の一部でバイオ医薬品の方に改めて注目し始めた時期であった。このように GPCR スクリーニングに拘ったため国内の他社の動きには少し遅れたものの、2000 年代中頃に GPCR スクリーニングは万能ではないとの感触を武田薬品も口にし始めた頃から、一時中断していたバイオ医薬品の研究開発に意欲を示し、自社内での取り組みに加えて、オープンイノベーションでの外部技術の取り込みに注力するように路線変更を行っていった。その結果、先述の通り 2008 年に米国バイオベンチャーである Millennium Pharmaceuticals 社を M&A するに至った。こ

の M&A は武田薬品のバイオ医薬品の研究開発戦略にとっては極めて重要なものとなった。これに先立ち、2007 年 11 月に武田薬品は米国子会社の Takeda Pharmaceuticals North America 社の 100%子会社として、Takeda San Francisco (TSF) 社を設立し、武田薬品の抗体医薬研究開発の中心拠点とした。

表 4 記載の 2003 年のキリンビールからのヒト抗体産生技術のライセンスを手始めに、2005 年の Arius Research 社、2006 年の XOMA 社、2007 年の BioWa 社、2014 年の Trianni 社及び MacroGenics 社、2015 年の ImmunoGen 社、2016 年の Mersana Therapeutics 社、Affilogic 社、及び Crescendo Biologics 社、2017 年の Molecular Templates 社とすべて抗体医薬品関連の技術に関するもので、また 2007 年 3 月には英国バイオベンチャー Paradigm Therapeutics 社の遺伝子組換え基盤技術も獲得している。着々と抗体医薬品に関して手を打っていることが明白である。武田薬品では抗体医薬品に関しては、2000 年代中頃時点では全くの未知の領域であり、そこから抗体医薬品の作り方に関して学習を開始したということになる。ダブル・ループ学習であり、数多くの組織間学習を行ったと考えられる。ところが、抗体医薬品の臨床試験に関する学習については、第 1 の分岐点であった初期参入時点でのインターフェロン  $\alpha$ -2a 及び IL2 の臨床試験がそうであったのと同様に、武田薬品が手に入れた 2 つの抗体医薬品、すなわちヒト EGF 受容体抗体 (Vectibix、panitumumab) 及び MMAE 修飾キメラ型 CD30 抗体 (Adcetris、brentuximab vedotin) はいずれも抗ガン剤であり、臨床試験については従来の低分子医薬品での経験に加えて、インターフェロン  $\alpha$ -2a 及び IL2 の経験も保有していることから、シングル・ループ学習であったのではないかと考えている。

## 10.5 研究ネットワーク

### 10.5.1 研究ネットワーク

学習パースペクティブは、本研究のリサーチクエスションを考える上で極めて重要な概念であるが、学習の中でも、組織内学習を行う場合は、自社での学習となり基本 1 社内での学習であるが、組織間学習の場合は複数の組織間での学習となる。多くの場合、2 社間での組織間学習と言う形態となるが、場合によっては 3 社間での組織間学習と言うこともあり得る。先述の中外製薬の場合は、Roche 社傘下に入ったことで、Genentech 社を含めて 3 社間での組織間学習が実現している。一方、組織間学習の相手が多数である場合もあり得る。この場合はネットワーク化を形成できている場合で、10 組織以上、場合によっては 100 組織以上であることも、研究活動における共同研究先のネットワークと言う形ではあり得ると考えている。実際、わかり易い事例としては、医薬品の臨床試験の場合が挙げられる。もちろん中心となってプロジェクトを先導する中心組織(機関)は必要であるが、1 国内でのネットワーク形成のみならず、多国間で形成された研究ネットワークも実際に数多く存在している [Calero, et al., 2007]。

ところで第 4 章で説明した通り、木川 [木川大輔, 2017] はバイオテクノロジー産業のような専門的な知識が組織間のネットワークに幅広く分布している産業では、イノベー



ションは単独の組織内部ではなく、ネットワークにより生み出されることから、ネットワークに分布する知識資源の獲得が競争優位をもたらすとしており、ネットワーク、なかでも研究ネットワークはバイオ医薬品産業にとって重要だと考えられる。

第 10 章 10.4 の学習パースペクティブで見たように、日本でバイオ医薬品の上市に成功している、中外製薬、小野薬品及び武田薬品においては、日本国内だけの市場開発に留まっておらず、欧米やその他の国での臨床開発そして上市といったワールドワイドな市場展開となっている。その結果、中外製薬や小野薬品の抗体医薬品はブロックバスター化に成功している。ワールドワイドな市場展開は、本研究のリサーチクエストである上市困難性の裏返しである、上市できる要因と言うよりも、さらにハードルが高い、ブロックバスター化のための要因とも見ることができる。現在の医薬品の研究開発はワールドワイドな展開が必須となっており、日本の製薬企業はこの点で欧米企業に比べて遅れているのが現状である。ワールドワイドな臨床研究を行う根拠としては、1)より迅速に最初の国での承認が得られる可能性が高いこと、2)大きな売上高が期待できること、3)適した疾患・患者を見極められること、が挙げられる。

研究開発中の医薬品の製品化への可能性を高めるためのワールドワイドな研究開発展開は、ブロックバスターレベルには至らないかもしれないバイオ医薬品の上市にとっても重要な要因だと考えている。その根拠は先の 3)に関わるものである。第 8 章で説明したバイオ医薬品のリダンダンシーは、バイオ医薬品、なかでも抗体医薬品の場合でも重要である。リダンダンシーのために、ある疾患あるいはある患者には有効ではなかったものも、それとは異なる疾患あるいは別のある遺伝的バックグラウンドを持った患者には有効である可能性は十分に考えられる。それ故、遺伝的バックグラウンドが似ているエリアではなく、かなり異なったエリアでの検討がより有効な対象を見出す可能性を高めると言える。この根拠の典型的な事例としては、先述の  $\text{TNF}\alpha$  及びその抗体が挙げられる。新しい知識を見出し組織内学習、あるいは場合によっては組織間学習できる可能性をより高めることができるキーとなっているのが、ワールドワイドな臨床試験の実施に関わる研究ネットワークであると言える。

研究ネットワークが重要であることを示すもう一つの根拠としては、これもまた先程も説明したバイオ医薬品のリダンダンシーに関わり、第 8 章で説明したプロダクト・イノベーションとプロセス・イノベーションに関するものである。バイオ医薬品では、通常の製品のようなイノベーションの展開、すなわちプロダクト・イノベーションの後にプロセス・イノベーションが連続的に起こって行くと言う形ではなく、プロダクト・イノベーションが基本、連続的に起こると考えた。抗体医薬品の製品化においても、第 8 章で  $\text{TNF}\alpha$  抗体の事例で説明したように、改良型  $\text{TNF}\alpha$  抗体が次々と登場し、プロダクト・イノベーションが連続的に起こっていた。先行するプロダクト(抗体医薬品)に引き続くプロダクト・イノベーションとしての改良型抗体医薬品を出すことが可能な要因として、第 2 章でも説明したヒト化抗体作製技術が関わってくる。より抗原性の低い、すなわちより副作用の少ないヒト化抗体あるいはヒト抗体を創出し、新薬として市場に投入すれば、それが先行するプロダクト(抗体医薬品)に引き続くプロダクト・イノベーションとなる。これを可能にするには、抗体の基礎的な知見・知識及びそれを活用したもの作りが重要であるの

は当然であるが、最後に最も重要なことは、既存製品と比べて、実際に副作用の少ない、より有効な製品に仕上がっているかということになる。ここで登場するのが、臨床試験実施機関であり、どれだけ有用な臨床後期試験データを取得・蓄積できるかが先行するプロダクト(抗体医薬品)に引き続くプロダクト・イノベーションを巻き起こせるか否かのポイントとなる。すなわち、成果を出し得る臨床試験実施機関と研究ネットワークをどれだけうまく構築できているかが成否の分かれ道になると考えている。

## 10.5.2 世界の臨床試験事例分析

### 10.5.2.1 日本及び欧米製薬会社の抗体医薬品臨床試験分析

#### 10.5.2.1.1 日本及び欧米製薬会社の抗体医薬品臨床試験分析・目的

先の通り、研究ネットワークの形成によるワールドワイドな臨床試験の展開が必須となっており、日本の製薬企業はこの点で現状欧米企業に比べて遅れているとされている。しかし迅速に承認を得ること、そして大きな売上高を確保するためにも、様々な国でコンカレントに臨床開発を行う必要がある。ここでは、抗体医薬品のブロックバスターを製品化している世界のトップ製薬会社による抗体医薬品の日本国内あるいは欧米を中心とする海外での臨床試験の実施状況を見ることにより、国内の製薬会社と欧米のトップ製薬会社の臨床試験研究のネットワーク化における差異が明確になると考えた。そこで作業仮説として以下を考えた。

仮説:「欧米のトップ 20 以内の売上高の製薬会社で、かつ抗体医薬品にも注力している会社では、日本国内でトップ 20 以内の売上高の製薬会社で、かつ抗体医薬品に注力している会社よりも、抗体医薬品 1 品目あたり、抗体医薬品の臨床試験を実施している研究機関の数が多い」

この仮説が正しければ、日本国内でトップ 20 以内の売上高の製薬会社で、かつ抗体医薬品に注力している会社よりも、欧米のトップ 20 以内の売上高を誇る製薬会社で、かつ抗体医薬品にも注力している会社の方が現状、多くのブロックバスター化した抗体医薬品を製品化していることから、抗体医薬品の臨床試験を実施する研究機関を数多く保有すること、臨床試験を実施する研究機関とネットワークを形成することが、ブロックバスター化した抗体医薬品を上市するための必要条件の 1 つと考えても差し支えないと考えた。

#### 10.5.2.1.2 日本及び欧米製薬会社の抗体医薬品臨床試験分析・方法

欧米のトップ 20 以内の売上高の製薬会社、及び日本国内でトップ 20 以内の売上高の製薬会社から今回の抗体医薬品臨床試験分析を実施する会社を選定した。欧米のトップ 20 以内の売上高の製薬会社から、抗体医薬品に注力していると思われる Amgen 社、Genentech 社、Roche 社、Pfizer 社、BMS 社、GlaxoSmithKline 社、AstraZeneca 社、及び Novartis 社を選択し、日本国内でトップ 20 以内の売上高の製

薬会社から、やはり抗体医薬品に注力していると思われる中外製薬、武田薬品、小野薬品、アステラス製薬、第一三共を選択した。

次に世界の各製薬会社による抗体医薬品の国内外での臨床試験の実施状況を見るために、世界の代表的な臨床試験登録・公開サイトである ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>、米国 NIH が主導)を用いることとした〔中村文胤, 2009〕。具体的な検索方法としては、ClinicalTrials.gov のデータベースで Sponsor (Lead)に各社名を入力し、臨床試験(Early Phase 1、Phase 1、Phase 2、Phase 3、及び Phase 4)に関して本サイトに登録されている総医薬品数[A]、そして Intervention/treatment で「Antibodies」を入力することで抗体医薬品数[B]、本サイトに登録されている総医薬品数[A]に、Intervention/treatment で「Antibodies」を入力し、かつ Additional Criteria で Phase 3 及び Phase 4 の項目にチェックを入れることで、本サイトに登録されている抗体医薬品数(Phase 3 & Phase 4)を導き出した(検索実施日:2018年5月3日)。またこれらから、抗体医薬品比率( $\%$ ) $=[B]/[A]*100$  を算出した。

さらに、各社毎に抽出した抗体医薬品に関して、品目ごとに Locations の項目を参照した。具体的には日本[C]と海外に分けて、臨床研究機関の所在地を確認しながら数をカウントし、抗体医薬品毎のエリア別臨床試験実施機関数として記載した。両者の合計[D]も記載した。ここで、合計[D]/抗体医薬品数[B]を計算することにより、抗体医薬品 1 品目あたり、抗体医薬品の臨床試験を実施している研究機関の数がわかる。また、抗体医薬品毎のエリア別臨床試験実施機関合計数における日本の比率も、日本比率( $\%$ ) $=[C]/[D]*100$  で算出した。なお、データベースでの抗体医薬品検出に関して、中外製薬では本方法では漏れがあったため、中外製薬に関する全件を閲覧し抗体医薬品に関わるものを選択した。また、日本の製薬会社については、M&A を行った子会社が欧米企業の場合、本データベースでは独立して記載されている場合を考慮し、武田薬品では子会社である Millennium Pharmaceuticals 社、アステラス製薬については Agensys 社及び Ganymed 社、第一三共については U3 Pharma 社についても算出・記載した。

#### 10.5.2.1.3 日本及び欧米製薬会社の抗体医薬品臨床試験分析・結果

結果を表 28 に示した。医薬品臨床試験件数[A]を日本と海外の製薬会社で比べると、日本の 6 社(子会社分を親会社に参入して計算)の 1 社あたりの平均数は 394 個であるのに対し、海外 8 社の 1 社あたりの平均数は 1,903 個であった。1 社あたりの平均抗体医薬品臨床試験件数[B]を日本と海外製薬会社で比べると、日本の平均数は 24 個に対し、海外の平均数は 146 個であった。また、1 社あたりの平均抗体医薬品臨床試験件数(Phase 3 & Phase 4)を日本と海外製薬会社で比べると、日本の平均数は 7 個に対し、海外の平均数は 56 個であった。抗体医薬品臨床試験比率( $\%$ )を日本と海外製薬会社で比べると、日本の平均数は 6%に対し、海外の平均数は 8%であった。日本と海外のトップ製薬会社での差異の比率を比較すると、1 社平均の医薬品臨床

試験件数[A]では海外は日本の 4.8 倍であり、1 社平均の抗体医薬品臨床試験件数[B]では海外は日本の 6.1 倍、1 社平均の抗体医薬品臨床試験件数 (Phase 3 & Phase 4) では海外は日本の 8.0 倍であり、医薬品臨床試験件数の大半が低分子医薬品のものであることから、低分子医薬品での臨床試験実施件数に比べて抗体医薬品では海外に比べて日本の臨床試験件数が少ない結果となった。抗体医薬品の開発ステージの中で後期の Phase 3 & Phase 4 で、海外と日本の差異がさらに広がっていることもわかった。

表 28. 日本と欧米のトップ製薬会社の抗体医薬臨床試験

エリア	臨床試験主導会社	医薬品臨床試験件数 [A]	抗体医薬品臨床試験件数 [B]	抗体医薬品臨床試験件数 (Phase 3 & Phase 4)	抗体医薬品臨床試験比率 (%) = [B]/[A]*100	抗体医薬品臨床試験件数毎の エリア別臨床試験実施機関数			合計[D]/ 抗体医薬品臨床試験件数[B]	日本比率 (%) = [C]/[D]*100
						日本[C]	海外	合計[D]		
日本	Chugai	50	26	14	52	36	226	262	10.1	14
	Takeda	613	14	2	2	392	13	405	28.9	97
	Millennium (武田薬品子会社)	182	15	4	8	11	384	395	26.3	3
	Ono	73	11	5	15	253	160	413	37.5	61
	Astellas	773	24	10	3	2	466	468	19.5	0
	Agensys & Ganymed (アステラス製薬子会社)	6	6	0	100	0	56	56	9.3	0
	(Daiichi) Sankyo	272	21	1	8	83	326	409	19.5	20
海外	U3 Pharma (第一三共子会社)	1	1	0	100	0	6	6	6.0	0
	Amgen	662	138	51	21	525	6,860	7,385	53.5	7
	Genentech	410	63	8	15	25	1,407	1,432	22.7	2
	F. Hoffmann-La Roche	1,651	161	64	10	506	10,927	11,433	71.0	4
	Pfizer	3,215	95	36	3	253	5,019	5,272	55.5	5
	Bristol-Myers Squibb	1,021	198	57	19	616	9,468	10,084	50.9	6
	GlaxoSmithKline	3,272	161	63	5	152	2,230	2,382	14.8	6
	AstraZeneca	2,321	67	20	3	397	4,129	4,526	67.6	9
	Novartis	2,673	286	148	11	388	11,228	11,616	40.6	3

※米国 NIH のデータベース ClinicalTrials.gov を用いて検索実施

次に、抗体医薬品臨床試験件数毎のエリア別臨床試験実施機関数として日本[C]と海外の数、及び日本比率(%)については、表 28 記載の通りとなった。日本のトップ製薬では海外での臨床試験実施機関数が、海外のトップ製薬会社に比べてかなり少ないことがわかった。合計[D]でも、海外のトップ製薬会社で抗体医薬品に注力している会社 (Amgen 社、Genentech 社、Roche 社、Pfizer 社、BMS 社、GlaxoSmithKline 社、AstraZeneca 社、及び Novartis 社) に比べるとかなり少ないことがわかった。一方、日本比率については、海外のトップ製薬会社では概ね 1 割以下であったが、日本のトップ製薬では見かけ上、日本比率が高い会社と低い会社とに二分された。抗体医薬品臨床試験件数毎のエリア別臨床試験実施機関数合計[D]/抗体医薬品臨床試験件数[B]については、大半の海外のトップ製薬会社において日本のトップ製薬会社よりも、大きな数字が得られた。すなわち、抗体医薬品 1 品目あたりの臨床試験実施機関数が多いということであった。

#### 10.5.2.1.4 日本及び欧米製薬会社の抗体医薬品臨床試験分析・考察

抗体医薬品臨床試験件数毎のエリア別臨床試験実施機関数合計[D]/抗体医薬品臨床試験件数[B]については、海外のトップ製薬会社において日本のトップ製薬会社

よりも、大きな数字が得られ、抗体医薬品 1 品目あたりの臨床試験実施機関数が海外のトップ製薬会社の方が日本の製薬会社よりも多いと言う結果が得られた。そもそも 1 社あたりの臨床試験を登録している抗体医薬品臨床試験件数、及びより高い臨床試験段階での登録を行っている抗体医薬品臨床試験件数も、海外のトップ製薬会社の方がかなり多く、日本との差異はまだまだ大きいと言える。しかし、今回調査した海外のトップ製薬会社のうち、1980 年代からバイオ医薬品の研究開発に注目し、実際に様々な手を打っていたのは、元々米国バイオベンチャーであった Genentech 社と Amgen 社、及び 1990 年に Genentech 社に出資した Roche 社ぐらいで、大半のトップ製薬会社は 1990 年頃までは様子を見ていた程度とも言える。今回調査した日本のトップ製薬会社については、第 3 章で中外製薬、小野薬品及び武田薬品については詳細に過去の経緯を説明している。そこでアステラス製薬と第一三共について簡単に補足説明すると、バイオ医薬品の研究開発は初期参入時から関わっていた。しかし、1990 年代の持続継続期での低迷期で大きな進展を果たすことはできていなかった。そうした中、アステラス製薬と第一三共は、2000 年代半ばの進路選択期から製薬企業間合併に踏み込み、さらに大きな製薬会社として登場している。こうして抗体医薬品の発展期ともいえる進路選択期に抗体医薬技術を保有するバイオベンチャーを M&A することで、技術的にも臨床研究活動拠点的にも欧米等世界各地に拠点を設けて、邁進を続けている。第 8 章 8.3 の知識の壁で説明した特許分析においても、アステラス製薬と第一三共等、日本のトップ製薬会社の抗体医薬品の研究開発での知識量は増大しており、今後、研究ネットワークの観点からも、世界のトップ製薬会社に追いついて行くことは十分に考えられる。

ところで、中外製薬は日本では抗体医薬品の研究開発に関してはトップ企業とされており、本研究でも重要な事例研究として取り上げている。中外製薬のウェブサイトの開発パイプラインリストを見ても、開発コード(治験成分番号)で見ると 20 品目が抗体医薬品であった(2018 年 5 月現在<sup>※10-2</sup>)。ところが今回の分析の結果では、日本国内、海外ともに臨床試験でのアクティビティーは想定よりも低いように思われた。その理由については以下のように考えている。抗体医薬品パイプラインリストに掲載の 20 品目について本データベースを用いて検索を実施した結果、5 品目については自社オリジンと記載している抗体医薬品が中外製薬をスポンサーとしており、その他については、Roche 社、Genentech 社、その他大学等となっていた。したがって今回中外製薬については全件 50 件から内容を吟味して抗体医薬品臨床試験件数を抽出し、26 件を得たが、日本国内で中外製薬が臨床試験を実施している抗体医薬品臨床試験件数はこれらだけではなく、パイプラインリストに掲載の 20 品目が対象になっている。今回の ClinicalTrials.gov を用いた調査方法であると Roche 社や Genentech 社の検索結果とされている抗体医薬品も対象になっている。このように Roche 社を親会社とする子会社の Genentech 社と中外製薬は、臨床試験研究においても Roche 社の意向を汲みながら研究開発を行っていることが、今回の結果からも垣間見ることができる。

### 10.5.2.2 関節リウマチ抗体医薬品の臨床後期試験分析

#### 10.5.2.2.1 関節リウマチ抗体医薬品の臨床後期試験分析・目的

先に述べた通り、臨床試験実施機関でどれだけ有効な臨床後期試験データを取得・蓄積できるかが、先行するプロダクト(抗体医薬品)に引き続くプロダクト・イノベーションを巻き起こし製品化できるかのポイントであり、そのためにも、優れた臨床試験実施機関と研究ネットワークを構築できているかが成否の分かれ道になると考えている。TNF  $\alpha$  抗体医薬では主に関節リウマチ治療薬として使用されており、先行するプロダクト(TNF  $\alpha$  抗体医薬品及びその改変体)に引き続くプロダクト・イノベーション(TNF  $\alpha$  抗体医薬品等)が連続した典型事例である(第8章の図13)。先行するTNF  $\alpha$  抗体医薬品に対抗するために、副作用の低減や有効性、投与のしやすさ、効果持続時間の延長等、これまでに様々な便益をアピールし新薬として投入されてきている。

そこで作業仮説として以下を考えた。

仮説:「先行するプロダクト(関節リウマチ抗体医薬品及びその改変体)に引き続くプロダクト・イノベーションを引き起こす要因として、後続の抗体医薬品を投入する製薬会社は、臨床後期試験により先行品と直接比較して後続の自社製品の有効性データを取得している」

この仮説が正しければ、数多くの臨床試験実施機関で、多くの費用と時間をかけて、後続品を新たなプロダクト・イノベーションとして投入しようとしている製薬会社が、有効な臨床後期試験データを取得・蓄積しようとしていることが検証できる。すなわち、バイオ医薬品としての抗体医薬品を上市するためには、多くの臨床試験実施機関で、臨床後期試験レベルで先行品との差別化データを取得することを重要な要因として挙げることができると考えた。

#### 10.5.2.2.2 関節リウマチ抗体医薬品の臨床後期試験分析・方法

分析対象の抗体医薬品及び抗体医薬改変体として、主に関節リウマチ治療薬として使用されている、Enbrel(etanercept)、Remicade(infliximab)、Humira(adalimumab)、Cimzia(certolizumab pegol)、Simponi(golimumab)、及び Actemra(tocilizumab)を用いた。この6製品を自製品以外の5製品と比較して臨床後期試験を実施しているか否かを調べた。各製品のワールドワイドな臨床後期試験の実施状況を見るためには、ClinicalTrials.gov を用いた。具体的な検索方法としては以下の通りである。まず ClinicalTrials.gov のデータベースで Other terms に比較したい商品名を入力(例えば、Enbrel と Remicade)、かつ Additional Criteria で Phase 3 及び Phase 4 の項目にチェックを入れることで、本サイトに登録されている臨床後期試験データ(Phase 3 & Phase 4)を導き出した(検索実施日:2018年5月3日)。Enbrel と Remicade の場合は35件がヒットしたが、中身を精査し純粋に Enbrel と Remicade の臨床比較に関係している臨床試験のみ(13件)を抽出した。さらにその抽出した臨床試験データから、Sponsorを確認し、大手製薬及びその関連会社が Sponsor となっている臨床試験データのみを選択した。さらに、選択した臨床試験データから臨床試験実施機関数を確認するために、

Locations の項目を参照し、臨床試験実施機関数を Sponsor となっている大手製薬（及びその関連会社）毎に確認した。

#### 10.5.2.2.3 関節リウマチ抗体医薬品の臨床後期試験分析・結果

結果を表 29 に示した。表 29 には、抗体医薬品商品名（一般名）、抗体構造、製品開発企業名、各医薬品の米国・欧州・日本での承認年を示した。その上で、6 つの医薬品、すなわち Enbrel(etanercept)、Remicade(infliximab)、Humira(adalimumab)、Cimzia(certolizumab pegol)、Simponi(golimumab)、及び Actemra(tocilizumab)について、自製品以外の 5 製品との比較臨床後期試験に関して示した。表 29 の一番左側のカラムに記載している製品から見て、右側に記載しているカラムは自製品以外の 5 製品との比較試験の状況を示した。Enbrel の場合、Remicade との比較試験は、両者がクロスする部分に記載し、Amgen 社が Sponsor の 2 試験、Pfizer 社では Sponsor が 1 試験あり、それぞれ ClinicalTrials.gov の臨床試験識別番号(N から始まる)を記した。下部に/○(数字)試験とあるのは、Enbrel と Remicade の場合は中身を精査し純粋に Enbrel と Remicade の臨床比較に関係している臨床試験件数(この場合 13 件)を記載した。一番右側のカラムには、開発企業主導臨床後期試験数合計、()内には臨床後期試験機関数合計を記した。Enbrel の場合、Amgen 社が主導した自社製品以外の 5 製品と比較した臨床後期試験は 5 件あり、その 5 件での臨床後期試験機関数を積算すると 109 箇所あった言うことである。Pfizer 社の場合は同様に見て、Pfizer 社が主導した自製品以外の 5 製品と比較した臨床後期試験は 2 件あり、その 2 件での臨床後期試験機関数を積算すると 17 箇所であった。

表 29 記載の各医薬品の上市(米国)の順番は、Enbrel(etanercept)、Remicade(infliximab)、Humira(adalimumab)、Cimzia(certolizumab pegol)、Simponi(golimumab)、そして Actemra(tocilizumab)の順である。これらについて見て行くと、Enbrel(etanercept)では、Amgen 社(Pfizer 社)が 2 製品に関して合計 9 試験(一部重複があるため臨床後期試験数合計は 7 試験)を実施した。Remicade(infliximab)では、Janssen 社(Centocor 社)が、1 製品に関して合計 2 試験を実施した。Humira(adalimumab)では、Abbott 社の関連会社の Abbvie 社が、先行する 2 製品に関して合計 6 試験(一部重複があるため臨床後期試験数合計は 5 試験)を実施した。Cimzia(certolizumab pegol)では、UCB 社が、先行する 3 製品に関して合計 5 試験を実施した。Simponi(golimumab)では Johnson & Johnson 社の子会社 Janssen 社が、先行する 3 製品に関して合計 6 試験(一部重複があるため臨床後期試験数合計は 3 試験)を実施した。最後発の Actemra(tocilizumab)の場合、Simponi 以外の製品に関して比較臨床試験を、製品開発を行った Roche グループが主導的に行い、4 製品に関して合計 7 試験を実施した(一部重複があるため臨床後期試験数合計は 4 試験)。また、臨床後期試験機関数合計では、各製品共に 100 箇所を超える機関と臨床試験を実施していた(詳細が不明の Remicade の Centocor 社の場合を除く)。



表 29. 関節リウマチ抗体医薬品の臨床後期試験分析・結果

抗体医薬品 商品名 (一般名)	抗体構造	製品開発 企業名	承認年			Enbrel (etanercept)	Remicade (infliximab)	Humira (adalimumab)	Cimzia (certolizumab pegol)	Simponi (golimumab)	Actemra (tocilizumab)	開発企業主導 臨床後期試験数 合計 ( ) : 臨床後期試験機 関数合計	
			米国	欧州	日本								
Enbrel (etanercept)	ヒト型可溶性 TNFα /LTα レ セプター-Fc融 合タンパク質	Immunex 社 (現Amgen 社、 欧州はPfizer社が販 売)	1998	2000	2005		Amgen (2試験) ・NCT00089554 ・NCT00987538 Pfizer (1試験) ・NCT01783015	Amgen (4試験) ・NCT01543204 ・NCT01927757 ・NCT00833729 ・NCT00967538 Pfizer (2試験) ・NCT01783015 ・NCT01657513				Amgen: 5 (109) Pfizer: 2 (17)	
Remicade (infliximab)	TNFα キメラ抗 体	Centocor社 (現J&J社の子会社 Janssen Biotech社)	1998	1999	2002	Centocor (2試験) ・NCT00317538 ・NCT00527072 /13試験			/10試験	/5試験	/3試験	/4試験	Centocor: 2 (-)
Humira (adalimumab)	TNFα ヒト抗体	Gambridge Antibody Technologies社 (現Abbvie社)	2002	2003	2008	Abbott (3試験) ・NCT00827089 ・NCT00478680 ・NCT01084688 /17試験	Abbott (3試験) ・NCT00338850 ・NCT01093500 ・NCT00478680 /10試験			/2試験	/2試験	/5試験	Abbott: 5 (379)
Cimzia (certolizumab pegol)	TNFα ヒト化部 分抗体 + ポリエ チレングリコー ル	UCB社	2008	2009	2012	UCB (1試験) ・NCT02346240 /2試験	UCB (3試験) ・NCT00307931 ・NCT00309581 ・NCT00308683 /5試験	UCB (1試験) ・NCT01500278 /2試験		/1試験	/4試験	UCB: 5 (357)	
Simponi (golimumab)	TNFα ヒト抗体	Centocor社 (現J&J社の子会社 Janssen Biotech社)	2009	2009	2011	Janssen Biotech (2試験) ・NCT01004492 ・NCT00289546 /2試験	Janssen Biotech (2試験) ・NCT01982974 ・NCT00289546 /3試験	Janssen Biotech (2試験) ・NCT01004492 ・NCT00289546 /2試験		/1試験	/1試験	Janssen Biotech: 3 (247)	
Actemra (tocilizumab)	可溶性IL6受容 体ヒト化抗体	中外製薬 (Rocheグループ)	2010	2009	2005	Roche [Genentech] (2試験) ・NCT01331837 ・NCT02353780 /4試験	Roche [Genentech] (1試験) ・NCT02353780 /4試験	Roche [Genentech] (3試験) ・NCT01119859 ・NCT01283971 ・NCT02353780 /5試験	Roche [Genentech] (1試験) ・NCT02353780 /4試験			Roche [Genentech]: 4 (681)	



#### 10.5.2.2.4 関節リウマチ抗体医薬品の臨床後期試験分析・考察

表 29 記載の検証結果から、仮説の「後続の抗体医薬品を投入する製薬会社は臨床後期試験により先行品と直接比較して後続の自社製品の有効性データを取得している」は検証されたと考える。先行品との比較臨床後期試験データを取得するために、各製品共に 100 箇所を超える機関と臨床試験を実施していたことから、後続品を新たなプロダクト・イノベーションとして投入しようとしている製薬会社は、多くの費用と時間をかけて、多くの臨床試験実施機関で、製薬会社が有効な臨床後期試験データを取得・蓄積しようとしていることが検証できた。このことから、バイオ医薬品としての抗体医薬品を上市するためには、多くの臨床試験実施機関で、臨床後期試験レベルで先行品との差別化データを取得することが重要な要因となり得ると考える。

また今回の研究ネットワークの重要性を調べる関節リウマチ治療用抗体医薬品の分析の結果わかったこととしては、バイオ医薬品、特に進化を続けている抗体医薬品は、副作用と機能面から先行する製品の置き換えが進んできていると思われる。今回例示した関節リウマチ抗体医薬品では、Enbrel(etanercept)、Remicade(infliximab)、Humira(adalimumab)、Cimzia(certolizumab pegol)、Simponi(golimumab)、そして Actemra(tocilizumab)の順に製品の進化が見られる。TNF  $\alpha$  抗体に関しては、副作用を低減するための抗体のヒト構造部分を増加させる改変が順次なされており、Actemra(tocilizumab)の場合は、TNF  $\alpha$  抗体とは異なったメカニズムで関節リウマチ治療や自己免疫疾患治療に挑んでいる。今回の例では、Janssen 社は Remicade(infliximab)の製品開発企業でもあり、Remicade(infliximab)が TNF  $\alpha$  のキメラ抗体であったため副作用の問題が考えられた。そのため完全ヒト抗体を研究開発し、より副作用の少ない抗体 Simponi(golimumab)に置き換えを目指した。競合他社に改良抗体を上市させるのであれば、自社で製品化・上市しようとする動きであったと思われる。

中外製薬の角田らは近い将来、このような抗体医薬品の進化を先回りし、「フォロワーの余地を残さない完成度の高いものがいきなり市場に投入されると考えられる」と説明しており[角田浩行 & 服部有宏, 2013]、これもまた、本研究のリサーチクエスチョンを考える上で極めて重要な見方であると考え。しかし、単に完成度の高い抗体医薬品と言う基礎研究ともの作りができれば目的を達することができるわけではなく、科学技術の壁が関わる科学技術上の課題解決だけではなく、臨床試験で先行製品との差別化ポイントを明確にし、ユーザーにアピールすることも重要な要件である。このように基礎研究においても臨床研究においても、キーとなるのは研究ネットワークであり、そこから得られる知識とその学習であると考え。

研究ネットワークの重要性を調べる今回の関節リウマチ治療用抗体医薬品の分析により、既にプロダクトが出揃っている場合、例えば、今回分析した Enbrel(etanercept)、Remicade(infliximab)、Humira(adalimumab)、Cimzia(certolizumab pegol)、Simponi(golimumab)、そして Actemra(tocilizumab)が出揃っている現状の場合、中外製薬の角田らが言うように、プロダクト・イノベーションを継続させない改良の余地がない完成度の高いバイオ医薬品の上市ができないと、すなわち、例えば現時点で今更ながら TNF  $\alpha$  のヒト化抗体の製品化を目指すと言うような場合、先行している

競合品を押しつけて製品化を行うことは難しいと考える。すなわちこの場合は上市困難性に直面すると考えられる。

## 10.6 組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクス

### 10.6.1 「変数」・組織・戦略の関係

本章 10.1 でも説明した「変数」・組織・戦略の関係については以下の図 24 のように考えている。例えば、製品化・上市に成功している製薬会社の 1 つである中外製薬の戦略を例に以下説明する。2000 年頃の中外製薬の抗体医薬品の研究開発にとって、米国 Genentech 社抗体特許 (Cabilly I、II、III 特許) 等が障害となっていた。抗体医薬品の製品化を遅くするほど、上記特許を始めとする複数の関連特許が失効して行き、高いライセンス費を払わずに済み製品化しやすいということが、特許調査によりわかっていた [田中裕, 2014]。しかし中外製薬は抗体医薬品 (可溶性 IL6 受容体抗体) の臨床試験中であり、臨床試験が終了し、製品の承認が得られ次第できるだけ早期に上市したい状況にあった。そこで、抗体製品化のための戦略を練り、いくつか考えられる選択肢から Roche 社との協同戦略を選択した。

実際は戦略が 1 つに定まることはなかなか起こり得ないと考えている。種々の考え方が交錯し、各社独自のソリューションを生み出している。以下、2 つの例を挙げる。

#### 【例 1】

ヒト化抗体医薬品作製のための複数の特許 (ファージ法、トランスジェニック動物法等) が存在している段階で、各社が抗体医薬を開発する場合どのような戦略を取るか

##### 《戦略例》

1. 特許を保有する会社にライセンス費を支払い、実施許諾を受けると共に特許保有会社と共同で抗体医薬品のヒト化を実施する。
2. 自社で先行技術に抵触しないヒト化の技術を研究開発し、その技術を用いて抗体医薬品をヒト化する。
3. 特許を保有する会社を買収し、抗体医薬品をヒト化する。
4. 抗体医薬品ではなく、似てはいるが異なる新しい概念の医薬品、例えば、核酸医薬品等にシフトし、研究開発を進める。
5. 特許が失効するまで待ち、特許失効後、製品化を進めて行く。

#### 【例 2】

遺伝子組換え抗体医薬の基本特許 (Genentech 社が保有) が存在している段階で、各社が抗体医薬を開発する場合どのような戦略を取るか

##### 《戦略例》

1. Genentech 社にライセンス費を払い実施許諾を受ける。
2. Genentech 社を買収し、抗体医薬品を製品化する。
3. 抗体医薬品ではなく、抗体様の医薬品、あるいは似てはいるが異なる新しい概念の医薬品、例えば、核酸医薬品等にシフトし、研究開発を進める。

4. 特許が失効するまで待ち、特許失効後、抗体医薬品の製品化を進めて行く。
5. 自らが Genentech 社の親会社である Roche 社の子会社となり、3 社共同で抗体医薬品の製品化を進めて行く。

先の中外製薬の場合、例 2 の状況で 5 の戦略を選択した。この中外製薬の場合で「変数」・組織・戦略の関係について示した図 24 について見ると、図中に記載している①②③④は以下のように考えられる。④については、変数の中でサブ関数のうち知識が、③の Roche 社の子会社化という戦略を採用することによって増加すると考えられる。具体的には Cabilly 特許に関連する情報が増加するが、結果的に Roche 社、Genentech 社と中外製薬の 3 社連合となり、バイオ医薬品、なかでも抗体医薬品に関する有益な知識が中外製薬にとって増加すると言える。

- ① 米国 Genentech 社抗体特許 (Cabilly I、II、III 特許) による抗体製品化障壁の存在
- ② 抗体製品化のための戦略策定 (協同戦略: 連携)
- ③ Roche 社の子会社として傘下入りを戦略として選択
- ④ サブ関数・知識の壁: 低下

なお、本章の 10.1 でも説明したが、製薬会社のバイオ医薬品研究開発を「変数」として捉えた際の要素としては、変数、サブ関数及び関数が挙げられる。

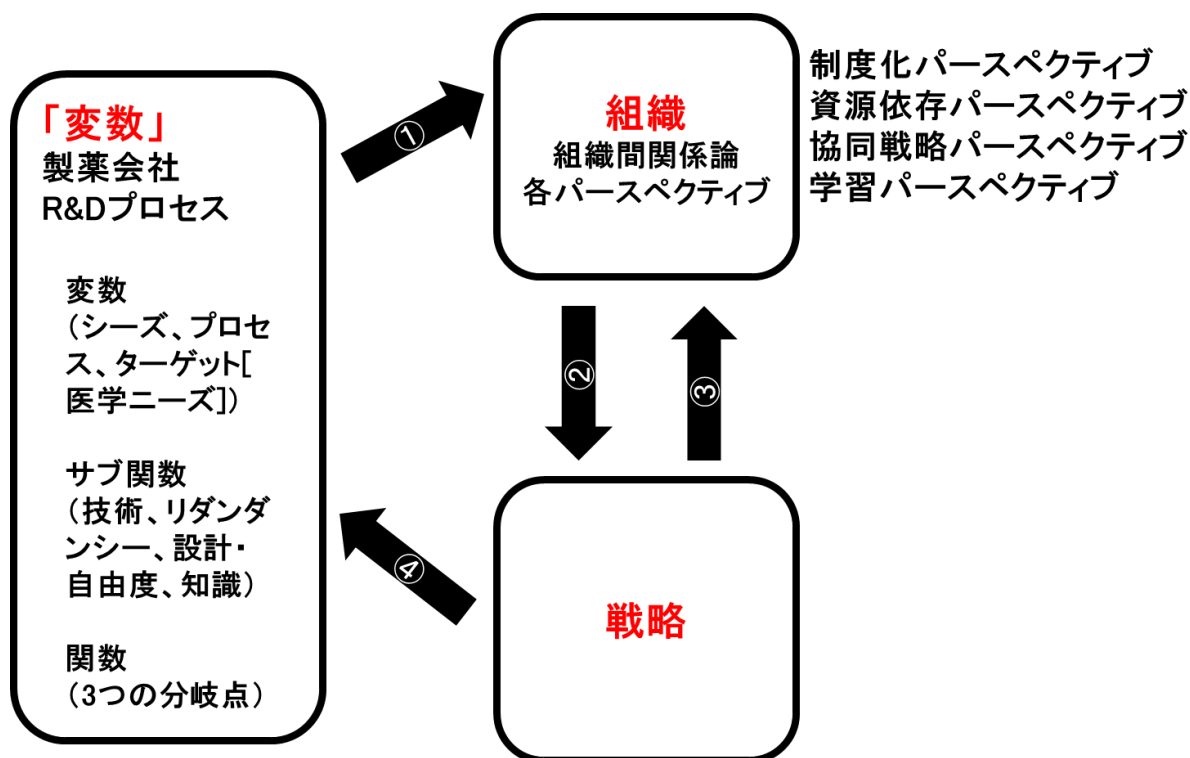


図 24. 日本のバイオ医薬品研究開発プロセス(「変数」)・組織間関係論・戦略との関係性

## 10.6.2 組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクス～中外製薬の事例分析～

これまでに紹介した4つの組織間関係論のパースペクティブを基にして、「変数」、組織、そして組織間関係論をベースにした戦略の3軸を考えながら、中外製薬を第1の事例として、中外製薬のバイオ医薬品研究開発の状況に関して、以下組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクスとして図25に整理した。概ね日本国内でのバイオ医薬品研究開発企業の最大公約数的な流れに沿ったものとなっていると見ている。3つの分岐点、すなわち初期参入、持続継続、進路選択を見た場合、中外製薬の場合初期参入を果たし、持続継続期には日本の他企業ほどではないが、小さな低迷期に陥り苦労している。進路選択期には正に大きな選択、すなわち2002年にRoche社の子会社になると言う選択肢を選び、抗体医薬品を中心に据えた、ファースト・イン・クラスの医薬品研究開発の路線を歩んでいる。図中最も重要な要素は2002年の選択にあると言える。

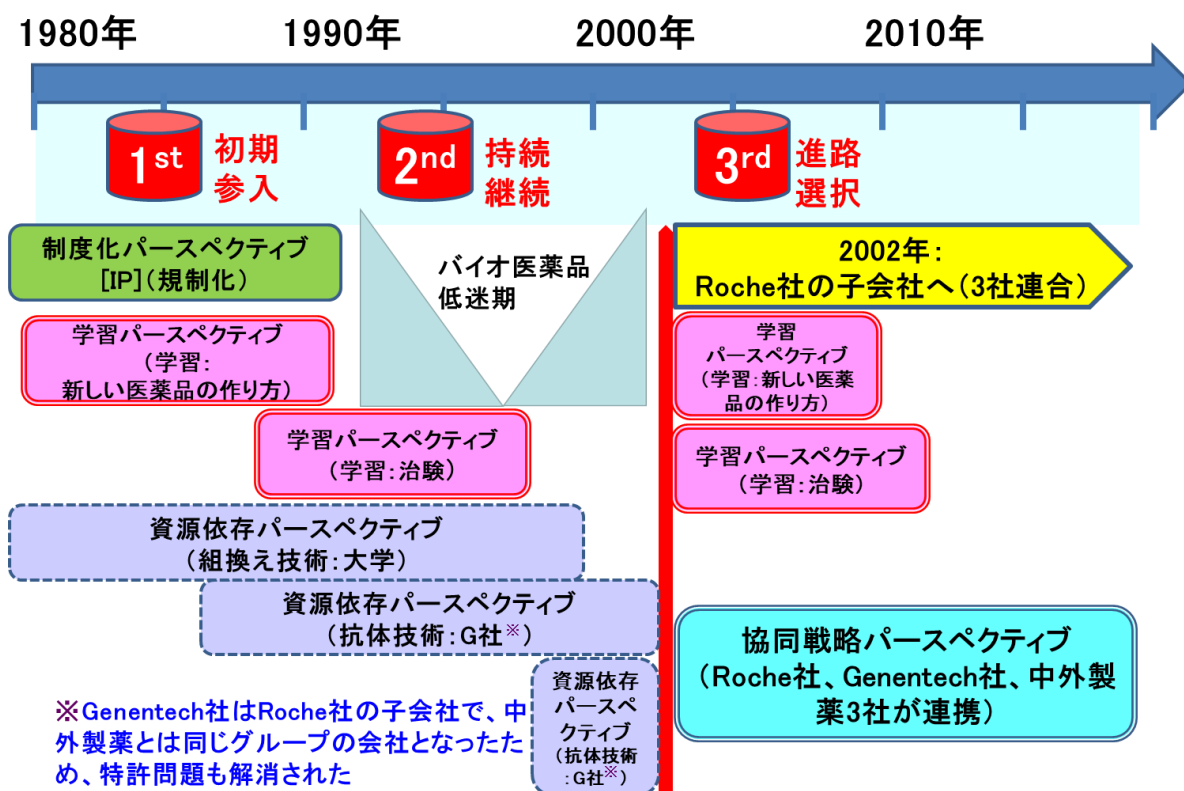


図 25. 組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクス ～中外製薬の事例分析～

次に個別の要素を見て行くと、学習パースペクティブは重要な要素であるが、既に第10章の10.4.1で詳述している。制度化パースペクティブについては先述の通り、1980年代前後に国がいくつかの規制、特に遺伝子組換えの規制について整備している。通常、国による法制度化に合わせて、国プロジェクトが連動して動き、協議会等が

作られ、その時点での何らかの障害をブレイクスルーして行くことにつながることが多い。中外製薬は 1981 年のバイオテクノロジー開発技術研究組合（次世代産業基盤技術研究組合）には参加しておらず、この頃の日本のバイオ医薬品研究開発について分析した書籍・レポートにも、中外製薬は、バイオ医薬品参入企業として名前が出てこない。したがって、制度化パースペクティブに連動しての国プロジェクトの動きは認められなかったため、図 25 には国プロジェクトについては記載していない。次に資源依存パースペクティブでは、中外製薬は権利化された特許について注意深く観察を行っていた。例えば、第 10 章表 26 の Stanford Cohen Boyer 特許については、米国で 1997 年に失効したためあまり留意する必要はなかった。しかし、Genentech 社の Cabilly 特許については抗体医薬品を製品化する上で障害になった。この際基本的に、資源依存パースペクティブから協同戦略パースペクティブへと変化させようとする動きが生じる。それは、「企業組織による自律性保持と他組織への依存回避の動き」と言うことになる。この点については、第 10 章 10.6.1 「変数」・組織・戦略の関係で詳述した。単に資源依存パースペクティブから協同戦略パースペクティブへと変化だけではなく、図 25 からわかる通り、中外製薬は EPO と G-CSF の上市の後続くバイオ医薬品製品がなく、低迷期に陥っており、その早期打開のためにも何らかの戦略を打ち出す必要に迫られていたと考える。結局、その戦略が Roche 社の子会社になるという選択であった。この戦略により、中外製薬は Genentech 社及び Roche 社と日米欧 3 社連合を形成し、バイオ医薬品に関するトッププレイヤーとして切磋琢磨できる環境を形成できた。先の学習パースペクティブの項でも記した通り、様々な新しい取り組みを行い、Roche グループ内での存在感をアピールしていった。また研究ネットワークの項でも説明したが、数多くの臨床試験機関のネットワークを活用できるようになり、日本のトップ製薬会社での抗体医薬品における臨床試験実施機関数をはるかに上回る数の世界各地の臨床試験実施機関で、臨床試験が可能となった（表 28）。Actemra (tocilizumab) の先行品との比較試験でも、世界の 600 箇所以上の臨床試験機関と臨床後期試験が実施できる体制となった（表 29）。なお、先行研究が指摘しているように [田中裕, 2014]、中外製薬は 1990 年代の持続継続期に、生活習慣病に関する医薬品を持っていなかったことから、他の多くの製薬会社のように、バイオ医薬品をペンディングし、生活習慣病の低分子医薬品に集中するという選択肢はなかったように思われる。

先の本章 10.6.1 「変数」・組織・戦略の関係でも、中外製薬を例に挙げて、Roche 社、Genentech 社と中外製薬の 3 社連合となり、バイオ医薬品、なかでも抗体医薬品に関する有益な知識が中外製薬にとって増加すると簡潔に触れた。ここではさらに詳しくこの点を説明したい。最初に、中外製薬が Roche 社、Genentech 社と中外製薬の 3 社連合と言う協同戦略パースペクティブに基づく連携を取ったことにより、図 24 の「変数」・組織・戦略の関係で言うと、④の変化はサブ関数・知識の壁：低下、及びサブ関数・技術の設計&技術の自由度の壁：低下であると考えている。知識の壁の低下とは、逆に言うと知識の増加と言うことであり、基礎研究の段階でも応用段階の臨床試験においても、重要な知見が組織間学習で増加し、その知識を組織内学習で蓄積して行くこととなる。一方、サブ関数の 1 つである技術の設計&技術の自由度の壁については、第 8

章の技術の設計・自由度の壁の項でも例示したが、中外製薬の日本登録特許（第 6010551 号）の例でも様々な方法を用いて、抗体医薬品として最も成功する確率が経験上高くなるような抗体分子を自在に作り出していた。このこと自体はロジカル設計を可能とするための学習であるが、連携によって多くの新しい手法やノウハウを組織学習することが可能となることから、サブ関数・技術の設計&技術の自由度の壁が低下すると考えている。

### 10.6.3 組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクス～小野薬品の事例分析～

次に、小野薬品の事例分析を行う。小野薬品のバイオ医薬品研究開発の状況に関して、以下組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクスとして図 26 に整理した。小野薬品の場合は、日本国内でのバイオ医薬品研究開発企業の最大公約数的な流れとは多少異なった流れとなっている。3つの分岐点、すなわち初期参入、持続継続、進路選択と見た場合、第3章でも説明した通り、小野薬品の場合初期参入期には研究開発への参入を果たしていた。バイオ医薬品の研究開発に向けて実験室の整備を 1985 年に実施しており、その後 IL4 の研究開発に焦点を当てていた。しかしバイオ医薬品の製品化を果たすことはできず、そのまま 2000 年代へと突入していた。この点が低迷期に泣いたいくつかの日本企業、特に異業種参入組との違いである。臨床試験で後期のフェーズまで実施し、製品化を断念したと言う形ではない。さて、図 26 中最も重要な要素は 2005 年の Medarex 社との PD-1 抗体に関する共同開発開始にあると見ている。

学習パースペクティブについては、既に本章 10.4.2 で詳述している。制度化パースペクティブについては先述の通り、1980 年代前後に国がいくつかの規制、特に遺伝子組換えの規制について整備しており、こうした国による法制度化に合わせて連動した、国プロジェクトの動きの中で、小野薬品は中外製薬と同様、1981 年のバイオテクノロジー開発技術研究組合（次世代産業基盤技術研究組合）には参加しておらず、この頃の日本のバイオ医薬品研究開発を分析した書籍・レポートにも、バイオ医薬品参入企業には名前は掲載されていなかった。次に資源依存パースペクティブでは、図 26 に示した通り、Cohen Boyer 特許については、米国で 1997 年に失効したためあまり留意する必要はなかったが、Genentech 社の Cabilly I 特許についても、2004 年に日欧で失効したため、小野薬品からすると抗体医薬品の製品化に向けた問題特許はあまり残されていない状況にあった。こういった背景を基に 2005 年の Medarex 社との PD-1 抗体に関する共同開発契約締結と言う流れであり、その後、2009 年に Medarex 社が BMS 社に M&A されて、小野薬品は BMS 社との共同開発へと移って行った。この小野薬品と BMS 社の協同戦略パースペクティブに基づく連携は、小野薬品側から見ると、抗体医薬品、特に抗ガン剤としての抗体医薬品の臨床試験での組織間学習ができ、将来に向けて有益なものとなったのではないかと考えている。

ここで第 10 章 10.6.1 「変数」・組織・戦略の関係の考え方で、小野薬品の場合どのように考えることができるか言及してみたい。協同戦略パースペクティブに基づく連携を取ったことにより、図 24 の「変数」・組織・戦略の関係で言うと、④の変化はサブ関数・知識の壁：低下であると考えている。知識の壁の低下とは知識の増加と言うことであり、応用段階の臨床試験においても、重要な知見が BMS 社との組織間学習で増加し、その知識を組織内学習で蓄積して行くこととなる。BMS 社との連携で小野薬品にとって一番得られたものはこの知識であり、その内容は臨床試験での知見が大きいのではないかと見ている。実際、表 28 の日本及び欧米製薬会社の抗体医薬品臨床試験分析・結果を見ると、抗体の臨床試験件数は合計 11 件で、抗体医薬品毎のエリア別臨床試験実施機関数合計[D]/抗体医薬品臨床試験件数[B]の数値、すなわち、抗体医薬品臨床試験件数 1 品目あたりの臨床試験実施機関数は日本の中で最も多く、しかも日本国内に偏重しているわけでもなくバランスが取れていた。抗体医薬はPD-1 抗体（Opdivo、nivolumab）で、抗ガン効果を調べるものであった。11 件のうち、臨床試験実施機関数が多い大規模試験件数 4 件のうち、3 件までが Collaborator として BMS 社が入っていた。その他日本国内の小規模試験では BMS 社は入っていなかった。その 3 件の内訳は以下の通りであった。

[NCT02569242] Phase3、臨床試験実施機関数：89 件、臨床試験実施機関国：米国、日本、デンマーク、ドイツ、イタリア、韓国、台湾、英国、Study Director：小野薬品

[NCT03006705] Phase3、臨床試験実施機関数：84 件、臨床試験実施機関国：中国、日本、韓国、台湾、Study Director：小野薬品

[NCT03117049] Phase3、臨床試験実施機関数：64 件、臨床試験実施機関国：日本、韓国、台湾

以上の結果から、元々抗ガン剤には経験が乏しかった小野薬品が BMS 社と連携し PD-1 抗体を手にしたことで、海外での大規模臨床後期試験での知識も着実に増加させていると思われる。



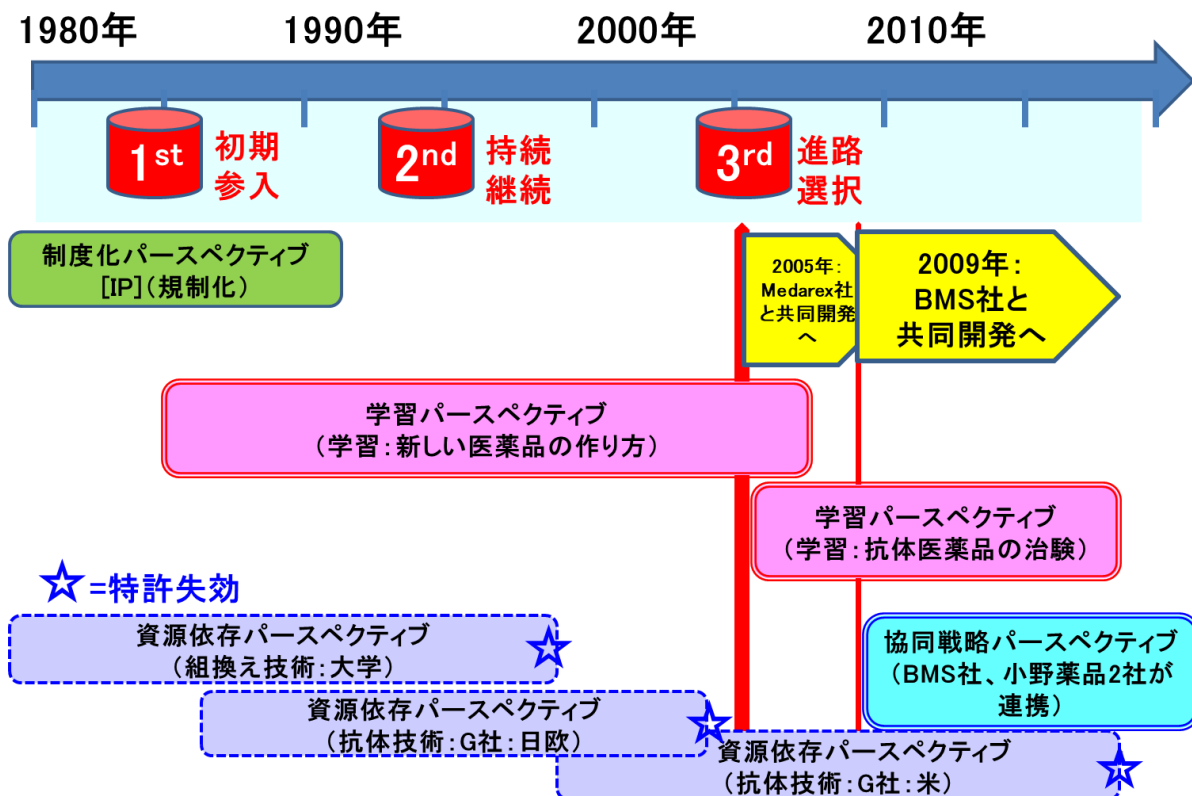


図 26. 組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクス ～小野薬品の事例分析～

#### 10.6.4 組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクス～武田薬品の事例分析～

事例分析の最後に武田薬品の事例分析を行う。武田薬品のバイオ医薬品研究開発の状況に関して、以下、組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクスとして図 27 に整理した。武田薬品の場合は、日本国内でのバイオ医薬品研究開発企業の最大公約数的な流れに沿った流れとなっている。3 つの分岐点、すなわち初期参入、持続継続、進路選択と見た場合、武田薬品の場合初期参入期には最も国内で早い参入と言うわけではないが確実に参入を果たしていた。持続継続期には日本の他の多くの企業ほどではないが、低迷期に陥り苦労した。実際、先述の通り 1989 年にはバイオチームを解散している。進路選択期には、抗体医薬品が今後の大きな製薬マーケットになると確信すると、抗体医薬品の研究開発に意欲を示し、自社内での取り組みに加えて、オープンイノベーションでの抗体医薬関連技術の提携を中心とした、外部技術の取得に注力するように路線変更を行った。その動きの頂点が、2008 年に行った Millennium Pharmaceuticals 社の買収による子会社化であった。これによりファースト・イン・クラスの抗体医薬品研究開発の路線を歩んでいる。



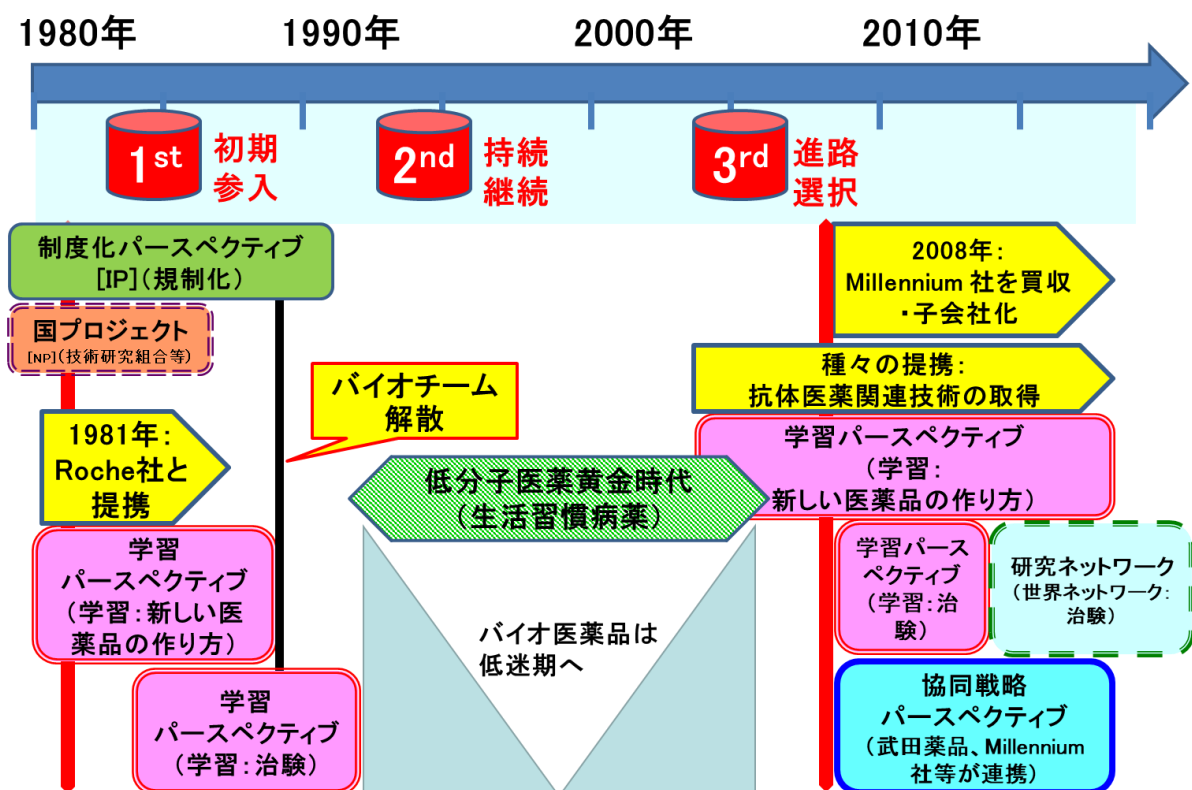


図 27. 組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクス ～武田薬品の事例分析～

次に個別の要素を見て行くと、学習パースペクティブは重要な要素であるが、既に本章 10.4.3 で詳述している。制度化パースペクティブについては先述の通り、1980 年代前後に国がいくつかの規制、特に遺伝子組換えの規制について整備している。通常、国による法制度化に合わせて、国プロジェクトが連動して動き、協議会等の設立がなされ、その時点で存在した障害をブレイクスルーして行くことにつながるが多い。武田薬品は 1981 年のバイオテクノロジー開発技術研究組合（次世代産業基盤技術研究組合:合計 14 社）に参加していた。また図 27 には記載していないが、先述の通り、資源依存パースペクティブでは権利化された特許が焦点となる。例えば、Stanford Cohen Boyer 特許は米国で 1997 年に失効したためあまり留意する必要はなかったが、Genentech社の Cabilly 特許については抗体医薬品を製品化する上で障害になったと思われる。初期参入期にはインターフェロン  $\alpha$ -2a 及び IL2 の 2 品目の製品化に成功したものの、生活習慣病治療用低分子医薬品に集中したこともあり、持続継続期には低迷期に陥った。また、2000 年頃からのゲノム創薬ブームを背景に GPCR に着目して、低分子医薬品のスクリーニングに特化していった。このため、進路選択期前すなわち 2000 年頃に、多くの日本企業が、欧米での抗体医薬品の登場とその順調な成長（Remicade や Rituxan 等）を見て、抗体のような高分子物質が医薬品化できることに驚き、また改めてその可能性に期待し始めた時期に、武田薬品はバイオ医薬品には興味はないと明言していたこともあった。

しかしその後、武田薬品は国内他社に比べて少し遅れたものの、路線変更し、バイオ医薬品の研究開発に注力を始めた。その頂点が 2008 年の Millennium Pharmaceuticals 社の M&A であった。武田薬品の凄さは、その前後の今も続く、提携を中心とした抗体医薬関連技術の取得の継続にあると言える。Millennium Pharmaceuticals 社を傘下に収め、米国を中心としたバイオ医薬品の研究開発を活発化させた。この点は武田薬品が Millennium Pharmaceuticals 社と協同戦略パースペクティブに基づく提携を取ったことにより、初期参入期にインターフェロン  $\alpha$ -2a 及び IL2 を製品化しバイオ医薬品の作り方や臨床試験に関して学習を行った武田薬品の DNA が活かされたとも言える。全く何の経験も知見も持たない会社が、いきなりブームが到来したからと言っていきなり、提携や M&A 等の手法で技術や会社を手に入れることは難しい。やはり相手の技術や会社を評価できるバックグラウンドなくてはなし得ない。

ここで本章 10.6.1 「変数」・組織・戦略の関係の考え方で、武田薬品の場合どのように考えることができるか言及してみたい。Millennium Pharmaceuticals 社を傘下に収めたことで武田薬品にとって一番得られたものは知識であり、その内容は基礎研究から応用研究まで様々であろうが、特に臨床試験での知見が大きいのではないかと見ている。表 28 の日本及び欧米製薬会社の抗体医薬品臨床試験分析・結果を見ると、抗体医薬品の臨床試験件数は武田薬品と Millennium Pharmaceuticals 社合計で 29 件であり、抗体品目数もほぼ同等であった。しかし、抗体医薬品毎のエリア別臨床試験実施機関の日本と海外の数比べると、武田薬品の場合大半が日本であり、Millennium Pharmaceuticals 社では大半が海外で、合計数もほぼ同等であり、日本と海外と両社で棲み分けしていると考えると合点がいく結果であった。

一方、第 3 章の表 4 の武田薬品におけるバイオ医薬品関連での主な提携及び買収事例に記している通り、今も続く提携を中心とした抗体医薬関連技術の取得以外では、2008 年の RNAi 医薬関連のプラットフォーム技術を保有する Alnylam 社との提携や 2011 年の韓国 Samyang 社との RNAi 医薬の DDS 技術に関する提携等、この当時核酸医薬品に注力しようとしている様子が伺われた。しかしその後現在まで新しい進展は見えてこないことから、現状、抗体医薬品に続く新しいプラットフォーム技術としては再生医療関連に期待しているのではないかと考えている。武田薬品のウェブサイトには、2006 年に幹細胞の研究を開始し、現在に至る経緯が記されており、第 3 章の表 4 でも、2015 年の京都大学 iPS 細胞研究所との iPS 細胞での共同研究契約をはじめ、幹細胞研究についてのいくつかの提携の動きを読み取ることができる。武田薬品のような大きな製薬会社にとっては、抗体医薬品に続く新しいプラットフォーム技術についての検討は、武田薬品が将来の革新技術を制覇し、世界でトップ争いをするためにも重要であると思われる。ここで「変数」・組織・戦略の関係を考える。仮に戦略として武田薬品が、新しいプラットフォーム技術としての幹細胞技術として再生医療(iPS 細胞技術)に注力すると仮定すると、この場合、「変数」としてサブ関数の 4 つが重要となる。抗体医薬品のようなある程度基礎技術的、臨床試験を含む応用技術的に固まってきた技術であると、変数としてサブ関数の変化は比較的少ないが、全く未知のプラットフォーム技術であると、バイオテクノロジーが本来有する不確実性が高くなる。第 10 章の

10.2.1 でも述べた通り、再生医療については制度化パースペクティブや国プロジェクトに基づく動きは既に始まっている。また革新的な重要技術を基にした知財としての iPS 細胞関連の技術も、資源依存パースペクティブに基づき動いている。図 27 を用いて考えると、初期参入期に相当する時期と言えるが、新しい医薬品あるいは医療の作り方に関する学習には課題があると考えている。この部分の学習は現状、ごく一部の製品化はなされているものの、抗体医薬品の数多くのブロックバスター群のような成功を収めている製品は皆無であり、その意味でまだ成功者はいないと考えている。そう考えると、組織間学習に持ち込むための、協同戦略パースペクティブに基づく何らかの提携は、時期尚早と言うことになる。となると、再生医療関連の研究開発は現状、図 27 の持続継続期の低迷期にあるとも指摘できるかもしれない。今後は、資源依存パースペクティブに基づく重要な知財権を主張する革新的な技術が複数出現し、誰かが成功を収め、その会社をキーとする協同戦略が構築され、新しい医薬品あるいは医療の作り方に関する数多くの組織間学習がなされるようになれば、再生医療産業もまた、抗体医薬品のような成功の時代を迎えることができると思われる。

#### 10.6.5 組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクス～事例分析のまとめ～

これまでに上市困難性を克服した国内企業例として、中外製薬、小野薬品、及び武田薬品と 3 つの事例分析を行った。ここでは最後に事例分析のまとめを行う。図 28 に日本の製薬企業の最大公約数的な組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクスを示した。ところで、ある新しいバイオ医薬品の創成期には、まず何らかの革新的な技術が出現する。新たな産業が創成されるトリガーとなる革新的な新規技術が産み出されると言うことである。バイオ医薬品の場合であると、Cohen, S.H. と Boyer, H.W. により 1973 年に確立された遺伝子組換え技術が該当する [Cohen, et al., 1973]。これは 3 つの分岐点、すなわち初期参入、持続継続、進路選択を見た場合、初期参入期での出来事となる。

この技術については、資源依存パースペクティブに基づく知財権の取得も通常なされることから、新たに遺伝子組換え医薬品と言うバイオ医薬品に着手しようとする企業に障害となってくる。しかも新しい技術は突破口が開かれるとさらなる新規技術が次々と出現することが多く(表 26)、多くの場合、こうした新規技術の知財権は網の目のように張り巡らされて行くこととなる。またこのような新たな産業の萌芽である発明・発見を受けて、制度化パースペクティブに基づき、特に生命に関わるバイオテクノロジー関連であることから、国を中心に何らかの規制が制定される。またこの流れにより国プロジェクトに基づく動きとして、技術研究組合あるいは協議会等、の設立がなされる。こうして、最初の学習パースペクティブに基づく学習(新しい医薬品の作り方及び治験)が製薬会社によってなされ、実際は例としては数少ないが、新しい医薬品が製品化・上市されるという流れとなる。このように、初期参入した企業は遺伝子組換え医薬品と言う全く新しいバイオ医薬品の研究開発に取り組み、学習パースペクティブに基づき、従来とは全く異なる新しい医薬品の作り方を学習して行き、新しい医薬品が上市されて行く。

この際、基本的には組織学習となり、ダブル・ループ学習の位置付けとなると考えられる。このような流れが典型的なパターンとして認められた。

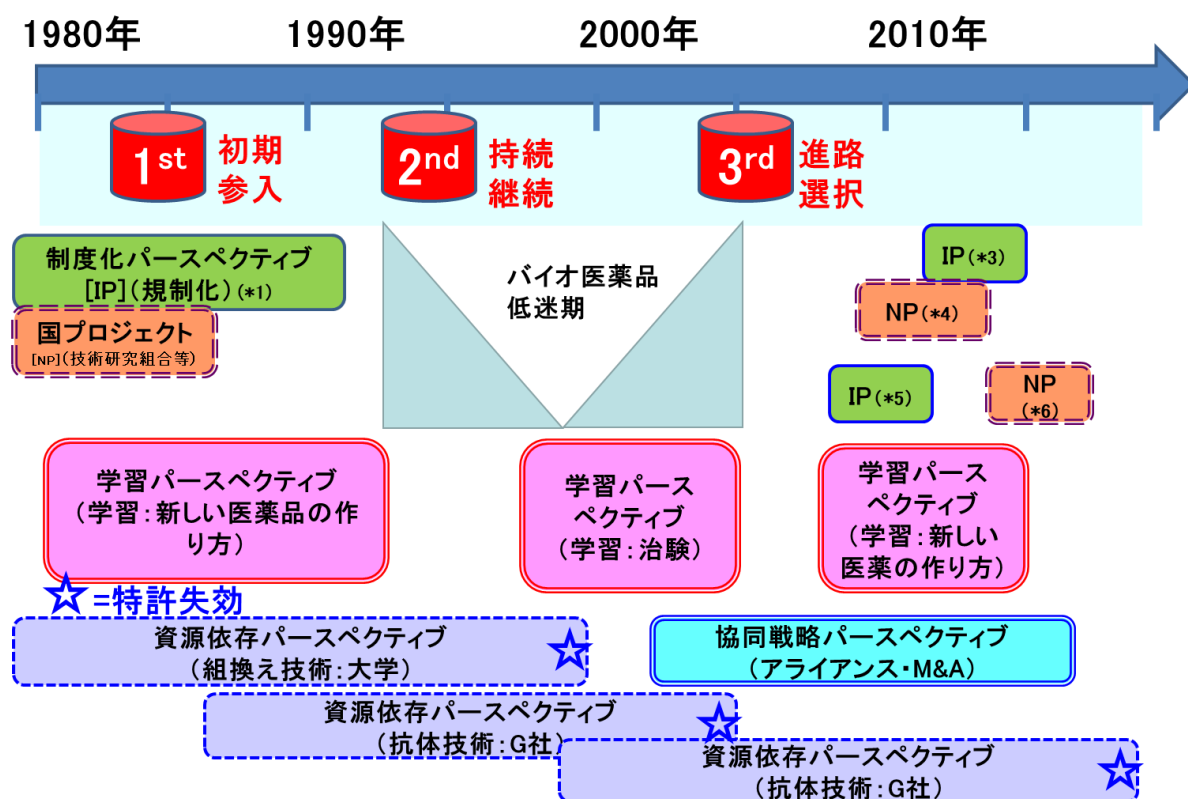


図 28. 組織間関係論パースペクティブと時系列的ダイナミクス ～事例分析のまとめ～

しかし、この段階では続々とバイオ医薬品を安定的に製品化できる状態ではなく、せいぜい単発で上市するのが精一杯であり、まだ安定したプラットフォーム技術に裏打ちされた医薬品には至っておらず、市場から様々な改良が要求されることになる。この持続継続期で日本国内のバイオ医薬品は低迷期に陥る。しかしこれは日本だけではなく、世界的にも停滞期は存在したとされている [松崎淳一, 2013]。但し、欧米の停滞期間に比べると日本の停滞期間は長く、低迷期がバイオ医薬品産業に与えたダメージも日本の方が大きかったと思われる。バイオ医薬品の技術的な限界(タンパク医薬品の次に続くバイオ医薬品として期待された抗体医薬品の副作用等が未解決という科学技術の壁)、及びバイオ医薬品の特性(リダンダンシーの壁)が見えてきたことが低迷期出現の大きな理由であるが、製薬会社にとっては日本だけでなく欧米の場合も、時代的に生活習慣病治療用低分子医薬品に注力していったこともその要因と言える [田中裕, 2014]。

最後に進路選択期に入ると、再び日本国内でバイオ医薬品の研究開発の機運が高まり、遺伝子組換え医薬品の中でも新しい革新的な技術、すなわち抗体医薬品に大きな注目が集まるようになる。これは、1990年代の欧米での有力抗体医薬品(Remicade や Rituxan 等)上市と数多くの研究開発中の抗体医薬品候補出現のため

であった。この時点では圧倒的に日本の会社は欧米の先行企業に比べて、抗体医薬品の研究開発に関して遅れていたこと、そして時代背景的にもオープンイノベーション [Chesbrough, 2003] やアライアンス、M&A を志向する流れが到来していたこともあって、多くの日本の製薬会社は協同戦略パースペクティブに基づき、抗体医薬品の製品や技術を保有するバイオ医薬品の研究開発に成功した企業と、アライアンスや M&A という協同戦略を実行して行く。この協同戦略パースペクティブに基づいた協同戦略の実施が多くの日本の製薬会社にとって重要な転換点となったと言える。実際、今回事例分析を行った中外製薬、小野薬品、及び武田薬品、3 社共にこの時期の協同戦略がキーとなっていた。こうした協同戦略に基づき、学習パースペクティブに基づいた学習、この場合は組織間学習が中心となり実施される。抗体医薬品と言う新しい医薬品の作り方の場合や、図 28 には記載していないが、その先にある抗体医薬品の治験についての学習も重要となってくる。この際、両者共に研究ネットワークが重要となる。このように学習には研究ネットワークが連動し、両者相まって動いて行くことが重要となると考えている。先述の通り、社会ネットワークパースペクティブと言う理論もあるが、本研究の研究ネットワークとの差異についてはここでは論じないが、本研究での研究ネットワークは、先の事例分析の通り、学習パースペクティブに基づいた学習と密接な関係にあることは明確である。

ここで進路選択期に記載している IP: 制度化パースペクティブ及び NP: 国プロジェクトに基づく動きについて説明する。図 28 中の IP: 制度化パースペクティブ及び NP: 国プロジェクトでの記載番号は、第 10 章 10.2 項での記載と同様で、以下の通りである。

\*1 = 組換え DNA 実験指針制定、\*2 = ライフサイエンス委員会等設置、\*3 = 再生医療安全性確保法制定 & 薬事法改正、\*4 = 再生医療イノベーションフォーラム発足、\*5 = バイオ後続品の薬食審査発、\*6 = バイオシミラー協議会発足

進路選択期に記載している制度化パースペクティブ及び国プロジェクトに基づく動きとは、具体的には再生医療での動きと、バイオシミラーでの動きと言うことになる。第 7 章でプラットフォーム技術について説明したが、再生医療とバイオシミラーに関しては、国内外で多くの論文が出版されてきている (図 10)。先の武田薬品の事例のまとめでも記したが、武田薬品の新しい動きとして再生医療の中の幹細胞技術についての研究が実施されている。この動きは、時期的に見ても、図 28 中の制度化パースペクティブ及び国プロジェクトに基づく動きをある程度意識したものと思われる。一方、資源依存パースペクティブに基づく、重要とされる知財権の例として、再生医療の場合は、京都大学山中教授の iPS 細胞に関する特許が存在する。図 28 には記載していないが、核酸医薬品の場合は、先にも武田薬品が提携したと説明した Alnylam 社の siRNA の基本特許が存在する。そして既に協同戦略パースペクティブに基づいた連携も、先の武田薬品の事例を見ても再生医療や核酸医薬品の場合、見かけ上実施されてきている。しかし、まだブロックバスター化した製品が次々と生みだされるような状況からは程遠く、図 28 で言うと、初期参入期に相当するのではないかとと思われる。その根拠としては、まだ真に革新的な技術が出現していないことが挙げられる。抗体医薬品の場合は、副作用を低減するためのヒト化構造を実現するための色々な技術が 1990 年代以降作

出されたが、再生医療の場合は、ガン化等目的細胞以外への分化抑制技術及び低コスト量産化技術等、さらなる革新的な技術が求められている。核酸医薬品の場合も、必要な患部への選択的な核酸医薬品のデリバリー技術等、革新的な技術が求められている段階である。しかし、このような真に革新的な技術が出現し、安全で確実な医薬品（治療法）として再生医療や核酸医薬品が関係者から認知されれば、先に述べたような次の段階へと進んで行くことができる。その際には、真に必要な学習パースペクティブに基づく学習を、世界の研究ネットワークを駆使して行うことが重要な段階が来ると考えている。

ところで、本事例分析のまとめの考察で判明した重要な事項としては、組織間関係論の各パースペクティブに基づく動きは、ある程度必要となる順番が定まっている一連の動きと思われるということである。この革新技術を用いたバイオ医薬品の産業化に関して、組織間関係論の各パースペクティブに基づいた一連の動きを整理すると、次の①から⑦となると考えている。

- ① 資源依存パースペクティブ（知財）
- ② 制度化パースペクティブ（規制）
- ③ 学習パースペクティブ（組織学習：薬作り）
- ④ 学習パースペクティブ（組織学習：治験）
- ⑤ 資源依存パースペクティブ（知財）
- ⑥ 協同戦略パースペクティブ（連携）
- ⑦ 学習パースペクティブ（組織学習：薬作り）

全く新規なバイオ医薬品のプラットフォーム技術が出現した場合、組織間関係論パースペクティブに基づく一連の動きが起こり得ることを、バイオ医薬品の研究開発を行う企業が把握することで、拙速な動きを抑止でき、じっくりと全体の流れを俯瞰しながら、どのタイミングでどの戦略を用いて参入することが重要であるかを見極めることができるのではないかと考えている。例えば、核酸医薬品の場合、既に米国で5品目が上市（1998年、2004年、2013年、2016年、2016年）されており、日本でも2008年にMacugen(pegaptanib)が滲出型加齢黄斑変性症治療薬として上市されている。第7章のプラットフォーム技術のデータベース分析でも説明したが、日本で核酸医薬品については、2000年以降徐々にではあるが、文献数も増加している（図10）。しかし本格的な実用化に向けての研究開発の流れには、臨床開発中の品目数も抗体医薬品等と比べてかなり少ないことから、未だ至っていないと思われ、図28で言うと、未だ初期参入期に相当すると見ている。それを拙速な判断を行い、例えば、2013年以降3品目も立て続けに上市したことから、図28の進路選択期に來ていると勘違いすると、間違った戦略を下してしまう恐れがある。考え方としては、資源依存パースペクティブに基づく知財、すなわち革新技術の特許の位置付けが重要と思われる。抗体医薬品の場合でも図28には、3つの例しか記載していないが実際は数多くの特許が存在する。その中から、全体像を俯瞰し大局的な見地から重要な事項を見定め進めて行くことが必要であると考えられる。



#### 10.6.6 事例分析による「変数」・戦略と組織間関係論パースペクティブの関係

これまで説明して来たことを基に、表 30 と表 31 に中外製薬、小野薬品、及び武田薬品 3 社の事例分析による、「変数」・戦略と組織間関係論パースペクティブの関係を整理した。表 30 では、「変数」(サブ関数)と組織間関係論パースペクティブの関係を整理した。表 30 の「変数」の項目において、先行研究の要素とは、日本におけるバイオ医薬品研究開発の参入容易性及び上市困難性の理由の説明として既に先行研究として説明されている要素のことである。既に説明しているが、参入容易性については少規模で研究ができること [バイオ 21 グループ, 1987]、発酵生産技術の経験を保有していること [松井隆幸, 1992] [Edwards, et al., 1984] [Tanaka, 1985]、国プロジェクトの存在 [工業技術院総務部技術調査課, 1982] [バイオ 21 グループ, 1987]が指摘されており、上市困難性については特許係争、政府頼みの研究開発、製造技術への拘泥等表面的な理由が挙げられていた [宮田満, 1999] [田中裕, 2014]。本表の場合は、これらの中で国プロジェクトの存在及び政府頼みの研究開発と言う側面が大きく関わっていると見ている。その他の変数は、科学技術の壁、リダンダンシーの壁、技術の設計・自由度の壁、知識の壁、及び飛び移りである。変数の右側のカラムには、組織間関係論の、制度化、資源依存、協同戦略、及び学習の 4 つのパースペクティブを記した。

表 30. 4 つの組織間関係論と「変数」(サブ関数)の関係

「変数」	制度化	資源依存	協同戦略	学習
先行研究の要素	①			
飛び移り	②			
科学技術の壁		③		
リダンダンシーの壁				④
設計・自由度の壁			⑤	⑥
知識の壁			⑦	⑧

表 30 では、先行研究の要素は、制度化パースペクティブに関わっていると見ている(①を記載)。国プロジェクトが国により設定されることは、既にそのプロジェクトが国により注目され、力点を置こうとしている証左であり、プロジェクトを開始することで今後制定する規制についての情報を得ようとしていることがある。また、プロジェクトに関心を持った企業が参集することで、そのまま国主導で協議会や研究技術組合等国関係の組織が設立されることもあり得る。また政府頼みの研究開発は、国の研究機関が安全性に関して検査・主導する体制が構築され、何らかの規制が設定されることはあり得るし、また国の研究機関を中心として民間企業を牽引する流れであり、国の研究機関を中心に据えた国プロジェクトとして何らかの集まりが形成されることもあり得る。飛び移りについては既に説明したように、国がどのような規制等の制度を設定してくるか、その動向次第で、何らかのバイオ医薬品のプラットフォーム技術が研究開発ブームとなり、バイオベンチャー等はそのブームに翻弄され、飛び移りするリスクが高まる。それ

故、制度化パースペクティブと飛び移りは関連していると見ている(②を記載)。科学技術の壁については、障壁となる新たな革新的な技術が資源依存パースペクティブに基づく知財権を産むことから、深く関わっていると言える(③を記載)。またリダンダンシーの壁は、バイオ医薬品の宿命とも言える現象ではあるが、そのような性質に留意しながら研究開発を進めることである程度、障壁としての要素を回避することが期待できる。一方、連続的なプロダクト・イノベーションとなるような製品開発の状況もリダンダンシーの壁と考えているが、中外製薬の角田らが言うところの、「フォロワーの余地を残さない完成度の高いものがいきなり市場に投入」されれば[角田浩行 & 服部有宏, 2013]、連続的なプロダクト・イノベーションの出現を阻止することができると考えている。一方、バイオ医薬品をこれから上市する立場で言うと、(プロダクト・イノベーションを継続させない)改良の余地がない完成度の高いバイオ医薬品を創製すれば、競合品を排除し確実に上市への道を辿ることが可能と言える。いずれにしても学習パースペクティブに基づく組織学習(新しい医薬品の作り方及び治験)が大きく関わってくると言える。このようにリダンダンシーの壁と学習パースペクティブの関係も重要な点である(④を記載)。学習パースペクティブに基づく組織学習で、リダンダンシーの壁応用事例 1(連続的なプロダクト・イノベーション)を超える完成度の高いバイオ医薬品創製と言うことになる。次に、技術の設計・自由度の壁と協同戦略パースペクティブ(⑤を記載)及び学習パースペクティブ(⑥を記載)との関わりは、協同戦略を取り、相手方から組織間学習で新しい技術(新しい医薬品の作り方)を学び、それを技術のロジカル設計に活かし、より角度の高い医薬品の研究開発評価系を構築することである。知識の壁と協同戦略パースペクティブ(⑦を記載)及び学習パースペクティブ(⑧を記載)との関わりは、本表の中で最も重要な関係性を有している。これは協同戦略を取り、相手方から新しい技術(新しい医薬品の作り方、治験)を取得し、知識として組織間学習で学ぶためである。

次に表 31 に、日本の大手製薬会社 3 社(中外製薬、小野薬品、及び武田薬品)の戦略と 4 つの組織間関係論との関係を示した。各社の戦略は、中外製薬では世界トップ製薬グループ傘下入り、小野薬品の場合は世界トップ製薬と共同開発、及び武田薬品の場合は自ら世界トップクラスの製薬会社を目指し、世界の有力企業を買収しグループ形成と、まとめることができる。今回の 3 社の戦略は三者三様であるが、本研究でこれらの会社を事例として選択した理由もここにある。これらの戦略は現在、日本の製薬会社が選択することができる代表的な戦略だと考えている。しかし日本のどの会社であってもこれら 3 つの戦略を採用することができるわけでは決してない。3 社共に多少偶然も作用した部分もあるかもしれないが、これらの戦略を採用し、かつ他社との連携に持ち込めるだけの何らかの実力があつたと考えている。特にこれらの中で小野薬品の「世界トップ製薬と共同開発」は、他の 2 社の戦略に比べるとハードルが比較的低いと考えられる。日本の大手製薬会社 3 社の上記戦略が上市困難性を解消するための方策であるのであれば、「世界トップ製薬と共同開発」は魅力的に捉えることができる。しかし、本研究でこれまで考察してきた知見を基に考えると、小野薬品のような「世界トップ製薬と共同開発」は誰にでもできるものではないことが指摘できる。第 3 章



でも詳細に説明した通り、小野薬品は PD-1 抗体について、その抗原となっている PD-1 分子の権利化段階から、京都大学本庶教授と深く関わっている。それ故、小野薬品は世界トップ製薬である BMS 社との共同開発には強い立場で臨むことができたと考えている。

ここで小野薬品の場合とは異なるケースで、しかし実際に起こり得る事例を挙げ説明したい。ある企業が抗体医薬候補の作出（知財化含む）に成功した場合である。この場合、小野薬品のように「世界トップ製薬と共同開発」すれば、誰でもその抗体医薬品の製品化・上市に成功するのであろうか。本研究でこれまで説明してきた知見を基に、以下のように考察することが可能である。本章の 10.5.2.2.4 で中外製薬の角田らの指摘について説明したが、ある企業が「フォロワーの余地を残さない完成度の高い」完成品を抗体医薬候補として提示できる場合は [角田浩行 & 服部有宏, 2013]、小野薬品のように「世界トップ製薬と共同開発」できる可能性はあると思われる。また小野薬品のように、抗原についても権利化できている場合も小野薬品のように「世界トップ製薬と共同開発」できる可能性はあると思われる。しかし現状、多くの場合そうではなく、ある企業が提示できるのは改良の余地がある抗体医薬候補で、抗原の知財も保有していないため、この場合は、「世界トップ製薬と共同開発」に持ち込むのは難しいと思われる。但し、世界トップ製薬は余程のことがない限り、共同研究として抗体医薬候補の評価は実施すると考えられる。すなわち、第 8 章の表 11 の抗体医薬品研究・開発ステップの No.⑤「最適抗体医薬としての評価系・スクリーニング」での評価に入るとと思われる。しかし余程の幸運がないと、世界トップ製薬の評価に耐えられることができず、「世界トップ製薬と共同開発」まで持ち込むことは難しくなると想定される。

ところで表 31 から、日本の大手製薬会社 3 社の戦略は三者三様であったが、抗体医薬品の製品化・上市の成功要因としては、組織間関係論の協同戦略パースペクティブと学習パースペクティブに基づく連携や学習が基軸となっており、そこに成功要因があったと思われる。（残りの 2 社でも同様かもしれないが今のところエビデンスがないため）中外製薬の場合は、資源依存パースペクティブに基づく知財権、すなわち先行者が抑えている革新的技術の特許に留意し、様々な戦略を考えていた [田中裕, 2014]。そこで最重要特許を保有している世界トップ製薬グループ入りと言う戦略を取ったわけである。

表 31. 日本の大手製薬会社 3 社の戦略と 4 つの組織間関係論との関係

	制度化	資源依存	協同戦略	学習	戦略
中外製薬		○	○	○	世界トップ製薬グループ傘下入り
小野薬品			○	○	世界トップ製薬と共同開発
武田薬品			○	○	自ら世界トップクラスの製薬会社を目指し、世界有力企業を買収しグループ形成

## 10.7 本章のまとめ

第Ⅲ部 日本のバイオ医薬品研究開発戦略～組織間関係論に基づいた分析～の第10章 日本のバイオ医薬品研究開発プロセス(「変数」)・組織間関係論・戦略との関係性では、制度化パースペクティブ、資源依存パースペクティブ、協同戦略パースペクティブ、そして学習パースペクティブと4つの組織間関係論のパースペクティブを用いて考察を試みた。まず、制度化パースペクティブと国プロジェクトが日本のバイオ医薬品の研究開発の歴史の中で連動していたことを指摘した。そして、新しいバイオ関連技術の出現による、資源依存パースペクティブに基づいた知財の発生と、それをきっかけとした協同戦略パースペクティブに基づく企業同士の連携についても考察を行った。最後に、日本のバイオ医薬品の研究開発の歴史の中で、最も重要だと考えている学習パースペクティブ、そしてそれに連動している組織内学習と組織間学習について、日本の3つの製薬会社の事例(中外製薬、小野薬品、武田薬品)について考えながら、研究ネットワークの構築が重要であることを指摘した。

ここで改めて、「変数」・組織・戦略の関係をまとめながら、4つのパースペクティブと時系列的ダイナミクスと言うことで、日本の3つの製薬会社の事例を整理した。そうすることで、事例分析による「変数」・戦略と組織間関係論パースペクティブの関係をまとめることができた。

なお、表32に4つの壁と1つの特性・本研究での考案理由まとめとして整理、記載した。4つの障壁と1つの特性について、最初に、それらを導く理由となった事例としてまず事象を紹介し、それについての記述的推論を記載した。次に、4つの障壁と1特性に関わる先行研究についてまとめた。最後に、4つの障壁と1特性に関わる筆者作出のデータを傍証としてまとめた。

また、表33に中外製薬、小野薬品、武田薬品、及び撤退企業(非撤退企業含)、合計6社の事例分析をまとめた。それぞれの企業の強み、事象とそれに基づく記述的推論により、撤退若しくは成功の主要因を分析し、最後に考察を記した。

表 32. 4つの壁と1つの特性・本研究での考案理由まとめ

4つの障壁と1特性	事例		先行研究	筆者作出：傍証データ
	事象	記述的推論		
飛び移り	ベンチャーC社の設立以来の動き(次々と新プラットフォーム技術へ飛び移った)	・「飛び移り」という特性の存在 ・飛び移りのメカニズムは、株主等による最先端技術活用待望の圧力	無(類似の考え方の報告もない)	データベース3種を用いてキーワードヒット件数でプラットフォーム技術の最盛期を検出
科学技術の壁	・遺伝子組換え技術による量産化技術の実現ニーズ有 ・副作用低減のための抗体ヒト化技術の実現ニーズ有	・科学技術の壁の存在 ・製造コストも含めて適正に利用可能な有効な医薬品の実現期待有	様々な科学技術論文：有	無
リダンダンシーの壁	インターフェロン、インターロイキン、TNF等サイトカインでの重複した生理活性、重篤な副作用有	・リダンダンシーによる医薬開発障壁の存在 ・リダンダンシーの存在理由：作用を受ける側の受容体(レセプター)の多くが同一分子構造を保有 [因果的推論]	宮坂ら(2004)が3つのリダンダンシーを記載	2つの応用事例を加えて、宮坂らに比べて広義の定義： ①TNF抗体の改良抗体の連続出現、 ②バイオ新技術(PCR、FCM、Virus)の異なる段階の研究開発プロセスへの応用
設計・自由度の壁	抗体医薬品/タンパク医薬品/低分子医薬品の研究開発のプロセスにおけるロジカル設計の可否、技術の自由度のレベル差有(各事例に基づく)	・設計・自由度の壁の存在 ・ロジカル設計・技術の自由度：技術的に可能な場合は新技術構築による目的製品実現への研究者の執着心	無(バイオ医薬品については類似の考え方の報告もない)	・抗体、プロテインA、イオン交換、CHO細胞日本登録特許数分析 ・タンパク医薬品&抗体医薬品・日本登録特許分析(実施例中の候補医薬数)
知識の壁(研究ネットワーク)	・中外製薬、小野薬品、及び武田薬品等の成功事例 ・撤退企業等の事例	・知識の壁の存在 ・成功企業：もの作り及び治験の2つのハードルを越える知見・経験を協同戦略で獲得 ・撤退企業：もの作り及び治験の2つのハードルを越える知見・経験不足	・仁平(2005)：他組織による評判の連鎖の形成により、研究開発ネットワークが形成・展開 ・原泰史ら「新薬創製」(2016)：アクテムラ、オプジーボ	・日米のバイオ医薬品関連論文の各種インデックス分析 ・日本で主導的に研究開発された抗体の論文・所属機関(国)分析 ・日欧米のトップ製薬会社の抗体医薬品・臨床試験実施機関数分析 ・関節リウマチ抗体医薬品6種の比較臨床試験分析

表 33. 中外製薬、小野薬品、武田薬品、及び撤退企業等の事例分析

企業	強み	撤退/成功した主要因		考察
		事象	記述的推論	
滋養強壮剤メーカーA社(撤退)	滋養強壮剤に強み	新薬の研究開発経験がなかった	バイオ医薬品作りのための知識不足	バイオ医薬品のもの作り及び治験のために必要な知識(知見・ノウハウ等)を持っていなかった ⇒「知識の壁」
大手食品メーカーB社(撤退)	洋酒の醸造技術に強み	医薬品の研究開発経験がなかった	治験に成功するための知識不足	
バイオベンチャーC社(非撤退)	大学医学部の伝手有	医薬品製造及び治験の経験がなかった	ファブレス化し、ライセンス事業志向	
中外製薬	タンパク医薬品(EPO、G-CSF)と免疫に強み	・タンパク医薬研究開発での成功体験があった ・Roche社との組織間学習ができた	・バイオ医薬品作りのための知識保有 ・ワールドワイドな治験のための研究ネットワーク実現	・バイオ医薬品作りのために必要な知識(知見・ノウハウ等)を組織内(間)学習で取得した ・ワールドワイドな治験のための研究ネットワーク実現 ⇒「知識の壁」を突破できた
小野薬品	新薬(プロスタグランジン)研究開発での成功体験&京都大学に伝手有	・新薬研究開発での成功体験があった ・BMS社との組織間学習ができた	共同研究相手に依存しながら、バイオ医薬品作り及び治験のための知識を取得	
武田薬品	低分子医薬品での世界的な成功体験、及びタンパク医薬品(インターフェロン $\alpha$ 、IL2)での上市経験有	・総合力を保有し医薬品のあらゆるステージでの経験が豊富であった ・Millennium社との組織間学習ができた	・バイオ医薬品作りのための知識保有 ・ワールドワイドな治験のための研究ネットワーク実現	

【注(第10章)】

※10-1. 第3章の注※3-1.参照。

※10-2. 中外製薬のウェブサイトの開発パイプラインリストは、下記の URL で確認した(2018年5月31日)。

<https://www.chugai-pharm.co.jp/ir/pdf/180424jPipeline.pdf>

## 第 11 章 結論と今後の研究課題

### 11.1 リサーチクエストに対するまとめと考察

これまでの説明から、以下の表 34 に、3 つの分岐点における本研究のリサーチクエストである参入容易性と上市困難性の理由を整理した。まず参入容易性については、初期参入期 & 持続継続期、及び進路選択期の 2 つに分け、それぞれ先行研究で示されている理由と、本研究で考察した理由を示した。次に、上市困難性についても、初期参入期 & 持続継続期、及び進路選択期に分け、それぞれ先行研究で示されている理由と、本研究で考察した理由を示した。

表 34. 3 つの分岐点における参入容易性と上市困難性の理由

参入容易性	時期	先行研究/ 本研究	日本国内でバイオ医薬品の研究開発の着手が容易(参入容易性)な理由
	【初期参入期 & 持続継続期】	【先行研究】	<ul style="list-style-type: none"> <li>・研究開発をサポートする国プロジェクトが設定されたこと</li> <li>・日本企業は強みとなる発酵技術を元来保有していたこと</li> <li>・バイオ医薬品の研究は小規模で実施がしやすかったこと</li> </ul>
	【進路選択期】	【本研究】	<ul style="list-style-type: none"> <li>・科学技術の壁・低下</li> <li>・設計・自由度の壁・低下</li> </ul>
上市困難性	時期	先行研究/ 本研究	日本国内でバイオ医薬品の上市が難しい(上市困難性)理由
	【初期参入期 & 持続継続期】	【先行研究】	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特許係争で欧米企業に敗訴したこと</li> <li>・政府によるバイオへの分厚い予算化等、政府頼みの研究開発であったこと</li> <li>・バイオ医薬品の製造技術に拘泥し、医薬品化のプロセス全体を意識した研究開発ができていなかったこと</li> <li>・他の有望な低分子医薬品(生活習慣病薬)に研究開発の重点をシフトしたこと</li> </ul>
		【本研究】	<ul style="list-style-type: none"> <li>・4つの壁(科学技術、リダンダンシー[応用事例2含]、設計・自由度、知識)と飛び移り</li> <li>・必要な時期に適切な国プロジェクトが設定されなかったこと</li> </ul>
	【進路選択期】	【本研究】	<ul style="list-style-type: none"> <li>・飛び移り</li> <li>・リダンダンシーの壁</li> </ul>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>・リダンダンシーの壁(応用事例1): 競合品を排除し確実に上市への道を辿ることが可能な、(プロダクト・イノベーションを継続させない)改良の余地がない完成度の高い、バイオ医薬品を創製できなかったこと</li> </ul>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>・知識の壁: 知識を保有する企業と協同戦略できなかった &amp; ワールドワイドな研究ネットワークを形成できなかった</li> <li>・(組織間関係論パースペクティブに基づく)一連の動きを適切に把握し、最良の判断ができていなかったこと</li> </ul>

最初に表 34 を基に参入容易性について説明する。まず初期参入期及び持続継続期に相当する時期での先行研究では、

- ・研究開発をサポートする国プロジェクトが設定されたこと
- ・日本企業は強みとなる発酵生産技術を元来保有していたこと
- ・バイオ医薬品の研究は小規模で実施がしやすかったこと

また上市困難性に関して、初期参入期及び持続継続期については、

- ・特許係争で欧米企業に敗訴したこと
- ・政府によるバイオへの分厚い予算化等、政府頼みの研究開発であったこと

- ・バイオ医薬品の製造技術に拘泥し、医薬品化のプロセス全体を意識した研究開発ができていなかったこと
- ・他の有望な低分子医薬品（生活習慣病薬）に研究開発の重点をシフトしたことを挙げた。

一方、参入容易性に関して進路選択期については、本研究で指摘した科学技術の壁、及び技術の設計・自由度の壁の低下をその理由と考えている。

次に上市困難性については、初期参入期及び持続継続期では、4つの壁（科学技術、リダンダンシー[応用事例2含]、設計・自由度、知識）と飛び移り、及び必要な時期に適切な国プロジェクトが設定されなかったことを本研究で指摘した。後者の必要な時期に適切な国プロジェクトが設定されなかったこととは、第10章の図21の連動する制度化パースペクティブと国プロジェクトでも指摘した、日本企業が欲していた抗体医薬品での、国による制度化パースペクティブとそれに関わる国プロジェクトが設定されなかったことが1例に挙げられる。

上市困難性に関して進路選択期では、

- ・飛び移り
- ・リダンダンシーの壁
- ・リダンダンシーの壁（応用事例1）：競合品を排除し確実に上市への道を辿ることが可能な、（プロダクト・イノベーションを継続させない）改良の余地がない完成度の高い、バイオ医薬品を創製できなかったこと
- ・知識の壁：知識を保有する企業と協同戦略できなかった&ワールドワイドな研究ネットワークを形成できなかった
- ・（組織間関係論パースペクティブに基づく）一連の動きを適切に把握し、最良の判断ができていなかったこと、を本研究で指摘した。

ここで、「組織間関係論パースペクティブに基づく一連の動きを適切に把握し、最良の判断ができていなかった」逆の事例、すなわち、「組織間関係論パースペクティブに基づく一連の動きを適切に把握し、最良の判断ができた」事例として、中外製薬のRoche社の傘下に入る戦略、意思決定と言う2002年の判断を挙げたい。これまでに説明してきた通り、この判断により中外製薬は、同じくRoche社の傘下にあったバイオ医薬世界最大手の米国Genentech社の膨大なバイオ医薬品に関する知見が得られるとともに、抗体作製の基本特許（Cabilly I、Cabilly II、Cabilly III特許）も自由に活用できる立場となったわけである。これは資源依存パースペクティブに基づく、ある企業への資源依存からの回避のための協同戦略への動きであったと考えている。

また、「一連の動きを適切に把握し、最良の判断ができていなかった」のではないかと指摘できる事例としては、第5章で示した【事例2】の大手食品メーカーB社の場合である。B社は大手製薬に医薬事業を移管しバイオ医薬品分野から撤退する選択を行ったわけであるが、撤退時期が抗体医薬品の日本で注目され始めるより前であったため、意思決定時期がもう少し遅ければ、異なる戦略を取った可能性もあると考えられる。異なる戦略とは、例えば武田薬品が取った戦略のように、複数の抗体医薬関連技術の会社をM&Aして行き、抗体医薬品の製品化を目指すと言うようなものである。



最後に、「リダンダンシーの壁(応用事例 1): 競合品を排除し確実に上市への道を辿ることが可能な、プロダクト・イノベーションを継続させない改良の余地がない完成度の高い、バイオ医薬品を創製できなかったこと」について説明する。これは既に第 10 章 10.6.6 で指摘した、中外製薬の角田らの言う、「フォロワーの余地を残さない完成度の高い」完成度の高い製品のように [角田浩行 & 服部有宏, 2013]、プロダクト・イノベーションを継続させないバイオ医薬品の製品化ができないと、先行している競合品を押しつけて製品化・上市を行うことは難しいと言うことである。例えば、関節リウマチ治療用抗体医薬品のように、既にプロダクトが出揃っている場合、今から TNF $\alpha$  のヒト化抗体の製品化を目指すと言うように、先行している競合品を押しつけて製品化を行うことは難しいし、この場合は上市困難性に直面すると言うことである。スムーズな製品化・上市を目指すには、改良の余地がない完成度の高いバイオ医薬品の研究開発を行うことが必要になる。

## 11.2 本研究の目的に対するまとめと考察

本研究の目的に対するまとめとして、図 29 及び図 30 で、初期参入期&持続継続期、そして進路選択期での参入容易性と上市困難性に関するメカニズムの説明を行う。最初に、図 29 及び図 30 の見方について説明する。図 29 では、初期参入期&持続継続期での参入容易性と上市困難性・メカニズム説明、図 30 では、進路選択期での参入容易性と上市困難性・メカニズム説明となっている。図 29 の初期参入期&持続継続ではタンパク医薬品、図 30 の進路選択期では抗体医薬品をベースにして説明している。各図では左の参入から右の上市までの流れを示しており、参入容易性と上市困難性について、絵でイメージを示している。さらに研究・開発プロセスとして、第 8 章の表 24 と表 25 で示した、タンパク医薬品・研究開発プロセスと 4 つの壁の関係、及び抗体医薬品・研究開発プロセスと 4 つの壁の関係に対応し、両研究開発プロセスのステップの 14 段階を、No.①、②、③から⑭として参入から上市までの間に記している。またそれに加えて、研究・開発の 14 段階における、参入から上市に至るハードルの高さを円柱の高さにより示しており、円柱が高いほどハードルが高いことを示している。その円柱ではまた、4 つの壁のうちどれがそのハードル構成の主要因かを示している。リダンダンシーの壁を A、設計・自由度の壁を B、知識の壁を C そして科学技術の壁を D と表記し、アルファベットが円柱中で上位に記載されているほど、重要度が高いことを示している。一部の円柱の下部には、戦略と組織間関係論パースペクティブに基づく動きを示した。戦略については、表中に具体例を示した。これにより、戦略、組織間関係、そして「変数」間の 3 つの流れを示した。

最初に図 29 から見て行くと、参入に対して影響を及ぼした要因として、先行研究で示されている、「国プロジェクト、発酵技術保有及び小規模で研究可」があり、初期参入期&持続継続期での参入容易性に寄与していることが示されている。次に、タンパク医薬品・研究開発プロセスのステップ No.①では、4 つの壁がすべて、A、B、C、D の順で障壁となり、そこには戦略 1、すなわち、具体例としてはアライアンスが関わり、また

学習パースペクティブに基づく学習と関わっていることを示している。以下、ステップ No. ②からステップ No. ⑭まで同様な見方を行う。なお、戦略・組織間関係・「変数」の関係が示されず「変数」(円柱)のみ記載のステップについては、何らかの戦略の策定・選択をし、対応しなくとも、時間の経過とともにハードルが低下しているステップであり、キーとなる重要なステップではないということである。ところで図 29 には、表 34 で示した、必要な時期に適切な国プロジェクトが設定されなかったことは表に盛り込めていない。

次に図 30 を見て行くと、進路選択期の抗体医薬品・研究開発プロセスのステップ No. ①では、4 つの壁のうち、A、B、C の順で障壁となり、そこには戦略 1、すなわち、具体例としては自社研究開発が関わり、また学習パースペクティブに基づく学習が関わっている。以下、ステップ No. ②からステップ No. ⑭まで同様な見方を行う。本進路選択期では「変数」(円柱)をも記載していないステップ (No. ⑧、⑨、⑩、⑪) があるが、これは既に 4 つの壁のハードルが消失していることを意味している。また、第 8 章の表 24 と表 25 で示した、タンパク医薬品・研究開発プロセス及び抗体医薬品・研究開発プロセスでも示したが、飛び移りについては、研究開発プロセスのステップには入らないため記載していない。しかし、上市困難性について、飛び移りがマイナスの影響を及ぼしていることは、表 34 でも示している通りである。

さて、図 29 及び図 30 に関して以下の通り考察を行った。まず参入容易性について考察する。図 29 の初期参入期&持続継続期での参入容易性については、先行研究での説明通りと考えており、この点については、表 34 の 3 つの分岐点における参入容易性と上市困難性の理由でも示している。表 34 ではこの点に関して本研究では特に得られた事項はないことから何も記載していないが、図 29 の研究・開発プロセスの初期段階、例えば、ステップ No. ①、②、③で見ると、ハードルが必ずしも低いわけではないことがわかる。しかし円柱の上部には隙間も空いており、決して参入を最初から断念するほど、ハードルが高いわけでもないと言える。結局、タンパク医薬品に関する初期参入期&持続継続期での参入容易性については、先行研究で示された要素が大きな理由となっていることがわかる。また、「変数」、組織間関係、及び戦略間の流れについては、第 8 章の表 24 にあるように、研究・開発プロセスのステップ No. ①の戦略 1 では新規タンパク医薬品の候補の探索に関して、アライアンス戦略での学習、特に新しい医薬品の作り方の学習となる。第 10 章の 10.4.1 での中外製薬の場合は、Genetics Institute 社への資本参加が相当する。ステップ No. ②の戦略 2 では生物活性の再評価に関して、共同研究での新しい医薬品の作り方の学習となる。この点については評価系を持つ大学、第 3 章で紹介した中外製薬の場合、東京大学との G-CSF に関する共同研究が挙げられる。ステップ No. ③の戦略 3 では、第 10 章の表 26 記載の Cohen Boyer 特許が有効であることを意識し、資源依存パースペクティブに基づく知財を記載した。しかし、遺伝子組換え技術での発現ベクター作製に関して、共同研究での新しい医薬品の作り方の学習もあり得る。この点については、遺伝子組換え技術に関して知見・ノウハウを持つ大学、第 3 章で紹介した中外製薬の場合、東京大学との G-CSF に関する共同研究が挙げられる。



一方、参入容易性に関して進路選択期については、表 25 及び表 34 でも示したが、本研究で指摘した科学技術の壁(図 29・30 中の D)、及び技術の設計・自由度の壁(図 29・30 中の B)の低下をその理由と考えている。図 29 に比べて図 30 での研究・開発プロセスで D と B の円柱が低くなっていることがわかる。「変数」、組織間関係、及び戦略間の流れについては、表 25 にあるように、研究・開発プロセスのステップ No.①の戦略 1 では抗体医薬品の候補としての抗原探索に関して、自社研究開発での学習、特に新しい医薬品の作り方の学習となる。この点については評価系を持つ大学、第 3 章で紹介した中外製薬の場合、大阪大学との可溶性 IL6 受容体抗体に関する共同研究も挙げることができるが、この点に関しては、近年では自社で評価系を保有し自社の強みとしているケースも多いように思われる。先の中外製薬の場合でも、第 8 章の 8.2.1.5.4 で抽出した日本特許(登録)の 1 つである中外製薬の第 6010551 号の場合でも、自社技術として抗原の評価系を保有していた。次に研究・開発プロセスのステップ No.②の戦略 2 ではヒト化抗体作製技術に関して、資源依存パースペクティブに基づき、多くの場合、ヒト化技術を保有する企業からライセンスを受け、自社のヒト化抗体を作製することとなる。このため表には知財と記載した。第 10 章の 10.4.1 の中外製薬の事例では、Roche 社の傘下に入ること、抗体の基本特許を保有していた同じ Roche 社のグループ企業である Genentech 社の特許を回避することができた。この中外製薬の場合、協同戦略パースペクティブに基づく連携にまで至っていたと言える。そのため、この中外製薬等のケースも考え、図 30 の研究・開発プロセスのステップ No.②では、知財と連携を併記している。したがって、進路選択期で多くの場合は、戦略 2 では資源依存パースペクティブに基づく知財に関するライセンスを受けるという戦略になるが、中外製薬の場合は Roche 社とのアライアンス(傘下入り)という協同戦略パースペクティブに基づく連携を選択したということになる。

ここで上市困難性について考察する。初期参入期及び持続継続期(図 29)では、4 つの壁(A、B、C、D)が影響を及ぼしていることが円柱の高さでも表記できている。研究・開発プロセスの一部ではハードルは高くはないものの、ステップの No.①、②、⑤、及び⑭では特にハードルが高くなっている。「変数」、組織間関係、及び戦略間の流れについては、表 24 にあるように、研究・開発プロセスのステップ No.⑭の戦略 4 では新規タンパク医薬品の臨床試験(治験)に関して、自社研究ネットワーク活用の学習となる。第 3 章の中外製薬の EPO や G-CSF の場合は、自社の東京大学を中心とする既存ネットワークを活用していた。ここで 1 点指摘したいのは、ステップ No.①の戦略 1 のアライアンス戦略、例えば、中外製薬の場合は Genetics Institute 社への資本参加であったが、これによる知識に基づく組織間学習での効果は、ステップ No.①のみではなく、ステップ No.⑤、⑥及び⑦へもハードル低下に向けての影響を及ぼしているということである。いずれも研究基礎段階で、得られた知識は単に研究開発のターゲットに関するものだけではなく、中外製薬の場合は Genetics Institute 社自身も既に研究基礎段階での検討は実施していたことから、上記のことが言える。

一方、上市困難性に関して進路選択期(図 30)では、知識の壁(C)とリダンダンシーの壁(A)が障害となっており、研究・開発ステップの No.⑤及び⑭では特にハードルが

高くなっている。「変数」、組織間関係、及び戦略間の流れについては、表 25 にあるように、研究・開発プロセスのステップ No.⑤の戦略 3 では新規抗体医薬品の作り方に関して、先行して知識を保有する会社とアライアンスした上での学習となる。第 10 章の 10.4.3 の武田薬品の事例では、Millennium 社をはじめいくつかの抗体医薬品関連の技術を保有する会社を傘下に収めることで、抗体医薬品の作り方について学習することができたと言える。また、表 25 にある研究・開発プロセスのステップ No.⑭の戦略 4 では新規抗体医薬品の臨床試験（治験）に関して、新たな研究ネットワークを構築した上での学習となる。第 10 章の 10.6.3 の小野薬品の事例では、BMS 社と PD-1 抗体を共同開発することで、第 10 章表 28 を見ても、抗体医薬品臨床試験件数 1 品目あたりの臨床試験実施機関数は日本の中で最も多く、欧米で臨床試験研究ネットワーク網を構築・形成している BMS 社と合わせて、日米欧の臨床試験研究ネットワーク網を構築・形成し、臨床試験について学習することができた。

さて現時点で、抗体医薬品の研究・開発プロセスの中で最もハードルが高く、それ故、上市困難性の最大の要因となっているのは、研究・開発プロセスの No.⑤及び⑭であると見ている。実際図 30 の円柱を見ても、研究・開発プロセスのステップ No.⑤及び⑭の円柱の高さが他に比べて高くなっている。したがって、抗体医薬品の製品化・上市に至る確率を上げるためには、No.⑤及び⑭のハードルを下げることが重要となる。

なお、ステップ No.②の戦略 2 で、中外製薬は抗体のヒト化技術や抗体作製特許を回避するために、Roche グループの傘下に入るという戦略（連携）を取ったが、この波及効果として、知識に基づく組織間学習が実現し、ステップ No.③、④、⑥及び⑦へも主に知識の壁のハードル低下に向けての影響を及ぼしている。いずれも研究基礎段階で、Roche グループの知識を活用でき、本効果が得られたと考えている。そして、ステップ No.⑤及び⑭、すなわち、戦略 3 や戦略 4 の部分についても、知識の壁を中心にハードルを下げることができていると見ている。そのため、図 30 のステップ No.⑤及び⑭の円柱の横に、下向きの矢印を記載した。これについては、中外製薬が Roche 社の傘下に入ること、同じ Roche 社グループである米国の Genentech 社と含めて、日米欧の 3 社連合を形成し、数多くの抗体医薬品の作り方について学習することで No.⑤のハードルを下げ、次に日米欧の臨床試験研究ネットワーク網を構築・形成し、臨床試験について学習することで、No.⑭のハードルを下げることをできたと考えている。

この中外製薬の事例が示すように、抗体医薬品の 14 の研究開発ステップで、前半に（中外製薬はステップ No.②）、戦略・組織・変数の 3 つの関係で、目的の戦略を仕掛けた方が、その後の研究開発ステップにも影響が及びやすいことから（中外製薬の場合は、No.③、④、⑤、⑥、⑦及び⑭のステップ）、例えば、ステップ No.⑭の戦略 4 で戦略を仕掛けるよりも、より上市困難性を下げやすいと考えている。戦略 4 で戦略を仕掛ける場合は、これよりも前のステップには影響を及ぼすことはかなり困難と考えられるためである。中外製薬は抗体に関わる知財回避を目的として世界トップの製薬企業への傘下入りという戦略を実行したわけではなく、他の研究開発ステップ、すなわち最適な抗体医薬品の作り方、及びワールドワイドな研究ネットワークに基づいた臨床試験等への波及効果も考え実行したと考えられる。

## 初期参入期 & 持続継続期

## 研究・開発プロセス

タンパク  
医薬品

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭

A リダンダンシーの壁 B 設計・自由度の壁  
C 知識の壁 D 科学技術の壁

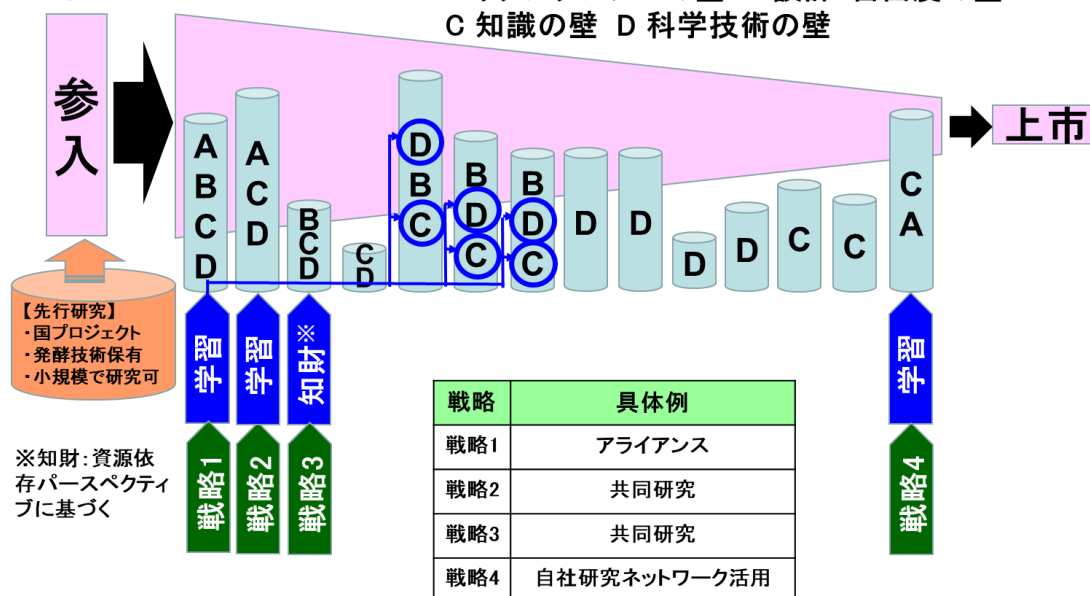


図 29. 初期参入期&持続継続期での参入容易性と上市困難性・メカニズム説明

## 進路選択期

## 研究・開発プロセス

主に抗体  
医薬品

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭

A リダンダンシーの壁 B 設計・自由度の壁  
C 知識の壁 D 科学技術の壁

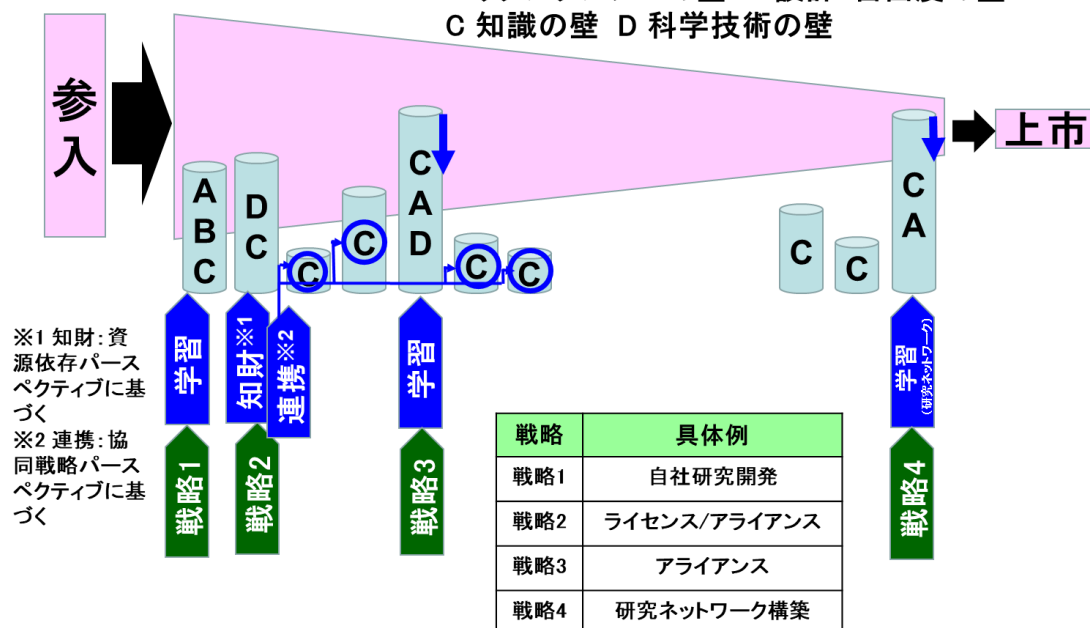


図 30. 進路選択期での参入容易性と上市困難性・メカニズム説明

第 1 章 1.4 本研究の目的で、本研究では前提として日本のバイオ医薬品でもファースト・イン・クラスのもの、すなわち、バイオシミラーを除いたバイオ医薬品を本研究の対象としてきた。基本的にポジショニングの考えではなく、リソースベースの考えを重視して話を進めてきたが、ここでポジショニングの考えで研究の対象となるバイオ医薬品を階層に分けて考え、例えばバイオシミラーを対象にして、図 29 及び図 30 を概観してみる。バイオシミラーには、タンパク医薬品と抗体医薬品、両方が存在しているためである。但し、時期的には進路選択期となることから、図 29 の初期参入期&持続継続期とは異なることになる。バイオシミラーの場合は、既に効果効能が明確な医薬品であり、先行品の製造方法は完全には公開されていないため、すべてをトレースできるわけではないが、14 段階の研究開発のプロセスのハードルは、タンパク医薬品と抗体医薬品共にステップ No.⑭の臨床試験を中心に低くなると思われる。その際、第 10 章の表 29. 関節リウマチ抗体医薬品の臨床後期試験分析・結果でも示したような、先行品との比較臨床試験が重要となる。結局そうであれば、臨床試験実施機関との臨床試験ネットワークの構築が重要となるわけである。

### 11.3 本研究の成果

本研究では多くの事実、企業事例から記述的推論を行い、これまでの日本国内でのバイオ医薬品の研究開発の歴史の中で、初期参入期、持続継続期、及び進路選択期と言う 3 つの重要な分岐点を挙げた。また、バイオ医薬品研究開発のプロセスについて構造化を行い、バイオ医薬品自体の特性分析を技術経営視点で評価し得た。さらに科学技術視点での科学技術の壁の他に、リダンダンシーの壁、技術の設計・自由度の壁、及び知識の壁と言う技術経営視点での 3 つの壁と、新しい技術プラットフォームに飛び移り易いと言う 1 つの特性と、日本におけるバイオ医薬品への参入容易性及び上市困難性を説明するための重要な要素を明示できた。

さらに、日本のバイオ医薬品研究開発における参入容易性及び上市困難性をより深く説明するためには、バイオ医薬品を研究開発している製薬会社同士の組織間関係に加えて、各社の戦略が重要となると考えた。そしてどのような戦略を製薬会社が考案・選択するのか、製薬会社の研究開発プロセス全体を大きく「変数」として捉え、「変数」・組織(間関係)・戦略の 3 軸に注目した。ここで上市困難性を克服した国内企業として、中外製薬、小野薬品、及び武田薬品を成功事例として捉え、3 社の抗体医薬品の製品化・上市の共通の成功要因として、組織間関係論の協同戦略パースペクティブと学習パースペクティブに基づく連携や学習と言う共通の要因が判明した。

本研究におけるリサーチクエストである、日本のバイオ医薬品研究開発における参入容易性及び上市困難性については、初期参入期&持続継続期、及び進路選択期の 2 つに分けて、先行研究での説明に加えて、4 つの壁と飛び移りに理由を求めることができた。但し上市困難性については、進路選択期では 4 つの壁と飛び移り以外に、複数の組織間関係論パースペクティブに基づく一連の動き、すなわち、資源依存、制度化、学習、資源依存、協同戦略、学習と言う順での各パースペクティブに基づく動

的な流れを俯瞰して捉えることができず、拙速な判断と動きを企業が取ってしまうことも上市困難性の一因として指摘した。加えて、リダンダンシーの壁応用事例 1 に該当するが、既に競合品が上市されている場合は、本研究で指摘したバイオ医薬品特有のプロダクト・イノベーションを繰り返させることがない、改良の余地がない完成度の高いバイオ医薬品の製品化・上市ができないということも上市困難性の一因と指摘した。

本研究では、日本のバイオ医薬品の研究開発における参入容易性及び上市困難性について以上のように考察を進めた。また企業事例も踏まえて、「変数」・組織（間関係）・戦略の 3 軸に注目することで、障壁に対する戦略次第で、上市困難性のハードルに変化が生じるメカニズムも示すことができた。

以上のように本研究では、組織間関係論の複数のパースペクティブの動きを捉えた、今までにないダイナミックな視点での分析も踏まえて、先行研究にはなかったいくつかの視点を提示できたと考えている。

#### 11.4 本研究の可能性

本研究の可能性あるいは期待される効果としては以下のように考えている。まず、本研究のリサーチクエストである参入容易性及び上市困難性の理由、そして本研究の目的である参入容易性及び上市困難性に関するメカニズムを、プロセスに関する検討及び組織間関係論を用いて解明することで、バイオ医薬品の研究開発の本質に迫ることが考えられる。そしてこのことにより、これまで明確ではなかった、バイオ医薬品の研究開発においてどうすればより確実に製品化・上市が実現可能になるかについての理解を深めることができると見ている。

同時に、日本のバイオ医薬品の研究開発における参入容易性及び上市困難性に関するメカニズムを解明することで、今後、進行中のバイオ医薬品の研究開発の方向性を示す一助となり得ると考えている。これまで指摘してきた考え方を駆使すると、バイオ医薬品の研究開発に関して様々な事項が考察可能となると考えている。以下、2 つの指摘事項を挙げて説明する。

最初の指摘事項は、本研究の実務的インパクトについてである。本研究の知見により、新しいプラットフォーム技術に基づく、全く新しいバイオ医薬品を研究開発する場合、どうすれば上市困難性を克服できるかのヒントを得ることができる。本研究の参入容易性と上市困難性・メカニズム説明の図（図 29、図 30）を参考にしながら、新医薬品の場合に基づき、新たに同様に作図、キーとなるステップを見出す。そしてその課題を解決するための最良の戦略を、組織間関係論を関与させながら考案することにより、上市困難性克服のヒントが得られるのではないかと考えている。

これは新しいプラットフォーム技術に基づく全く新規なバイオ医薬品が出現した場合を想定している。第 10 章の図 28 に基づいて考えると、先に再生医療の場合で説明したように、資源依存パースペクティブ、制度化パースペクティブ及び国プロジェクトを基にした動きは必要であるが、研究開発を主体的に実施する企業からすると、学習パースペクティブに基づく新しい医薬品の作り方に関する学習が重要となる。ここでその企

業が参考にすべき事項としては、第 8 章の表 24 と表 25 で示した、構造化したバイオ医薬品の研究開発プロセスと 4 つの壁の関係である。タンパク医薬品と抗体医薬品では研究開発プロセスは 14 ステップであったが、全く新規なバイオ医薬品ではどのような研究開発ステップになるかを、研究開発を主体的に実施する企業は自ら考える必要がある。その上で、図 29 や図 30 の参入容易性と上市困難性・メカニズム説明の図を作成し、どうすれば上市困難性を低減できるか考察することができると思われる。作業手順をまとめると、1)研究開発プロセスの構造化、2)研究開発の障壁整理：技術の壁、設計・自由度の壁、及び知識の壁、そして場合によってはリダンダンシーの壁及び飛び移り、3)戦略・組織・「変数」の関係整理、4)作図した中で、キーとなるステップを見出し、その課題を解決するための最良の戦略を、組織間関係論を関与させながら考案するという手順となる。

2 つ目の指摘事項は、全く新しいバイオ医薬品の研究開発を進める企業への示唆に関することである。第 10 章の 10.6.5 で核酸医薬品の例として示したが、本研究で指摘した、組織間関係論パースペクティブに基づく一連の動き、すなわち、①資源依存パースペクティブ、②制度化パースペクティブ、③学習パースペクティブ、④学習パースペクティブ、⑤資源依存パースペクティブ、⑥協同戦略パースペクティブ、⑦学習パースペクティブの順での流れを標準として捉え、拙速な判断と動きを抑止でき、じっくりと全体の流れを俯瞰しながら、どのタイミングでどの戦略で入って行くことが重要であるかを見極めることができると言うものである。しかしこれについては、全く新しいバイオ医薬品の場合はこれまでのタンパク医薬品や抗体医薬品のような流れに確実に限らないことから、その可能性も視野に入れながら、慎重に見極める必要がある。

### 11.5 今後の研究課題

バイオテクノロジーの応用製品は医薬品に留まらない。食品、農業、環境等へもバイオテクノロジー、特に遺伝子組換え技術を核としたニューバイオテクノロジーを用いて応用可能であるし、現在、医薬品ほどは大きな市場は形成できていないが、これらにおいても市場形成は着実に進んでいる。今後の研究課題としては、これら食品、農業、環境等ニューバイオテクノロジー応用製品と、ニューバイオテクノロジーを用いた代表例でもある本研究のバイオ医薬品との比較検討を行うことで、新たな視点の発見ができることが挙げられる。

また、今回のバイオ医薬品の場合に用いた種々の手法を適用し、バイオテクノロジー産業と他の最先端産業、例えば、エレクトロニクス産業等との比較検討を行い、類似点と相違点を見出し、その根拠を考え、根拠の背景にあるメカニズムを解明・考察して行くことも考えられる。

## 第 12 章 総括

本研究の背景として、バイオ医薬品について、その中でも特に抗体医薬品を中心に、欧米を中心に花開いてきている状況を指摘する。一方、日本のバイオ医薬品については、1980 年代に製薬企業だけでなく異業種企業も含めて多くの企業が参入したが、1990 年代に多くはバイオ医薬品の研究開発を持続継続できず、撤退していったこともあり、2000 年代以降、抗体医薬品が欧米で 60 品目以上製品化され隆盛を極める状況になってからも、日本企業を起点とした抗体医薬品は数品目の製品化に留まり、欧米の後塵を拝している。

このことから本研究では日本のバイオ医薬品に関する下記のリサーチクエスチョンを設定した。

「日本のバイオ医薬品の研究開発において、何故研究の着手は比較的容易（参入容易性）であるが、製品化・上市へと進みにくいのか（上市困難性）」

さらに、本研究の目的としては、「リサーチクエスチョンとして挙げた日本のバイオ医薬品の研究開発における参入容易性及び上市困難性に関するメカニズムを、プロセスに関する検討及び組織間関係論を用いて解明すること」とした。

本研究の研究方法としては、最初にできるだけ多くの事実を正確に把握・整理し、該事実を基に記述的推論を行い、仮説を構築した。そのうえで仮説を検証するためにいくつかの企業事例を分析した。

本研究では最初に、タンパク医薬品、抗体医薬品、及び低分子医薬品のそれぞれの研究開発プロセスを構造化し、技術経営的視点を中心に、バイオ医薬品の特性分析を行った。次に、根拠となる企業事例を基に、過去 40 年以上にわたる日本のバイオ医薬品研究開発における 3 つの分岐点を抽出した。

第 1 分岐点：初期参入（1980 年代半ば）

第 2 分岐点：持続継続（1990 年代半ば）

第 3 分岐点：進路選択（2000 年代半ば）

またその上で、以下の 4 つの壁と 1 つの特性を記述的推論により見出し提示した。これら 4 つの壁と 1 つの特性と考えた飛び移りについては、日本におけるバイオ医薬品への参入容易性及び上市困難性を説明するための重要な要素として捉えている。

◇科学技術の壁：初期参入期では遺伝子組み換え技術による量産化技術、そして持続継続期では副作用低減のための抗体のヒト化技術という科学技術的課題等、日本のバイオ医薬品研究開発における科学技術的要素の強い障壁

◇飛び移り：企業の研究開発ターゲットが新しく出現するプラットフォーム技術に飛び移り易いという 1 つの特性

☆技術経営的要素の強い 3 つの壁：

◇リダンダンシーの壁：バイオ医薬品においてリダンダンシー（冗長性）とは、複数の分子がほぼ同様の活性を有していることや、逆に 1 つの分子が複数の異なる活性（効果）を有すること等を指し、リダンダンシーによりバイオ医薬品の研究開発のターゲット

分子の探索・スクリーニングが翻弄されること、及び特許係争が生じ易いことによるバイオ医薬品の研究開発上の障壁

◇技術の設計・自由度の壁: 技術のロジカル設計ができないこと、及び技術の自由度も基礎研究段階で低い場合、迅速な、目的とする製品構築が難しくなること

◇知識の壁: バイオ医薬品作り(もの作り・治験)のために必要な新しい知見・ノウハウという知識を持たずに研究開発を行い頓挫する障壁。4つの壁の中で最重要

ところで、日本のバイオ医薬品研究開発における参入容易性及び上市困難性をより深く説明するためには、バイオ医薬品を研究開発している製薬会社同士の組織間関係に加えて、各社の戦略が重要になると考えた。どのような戦略を、バイオ医薬品を研究開発する製薬会社が考案・選択するのか、製薬会社の研究開発プロセス全体を大きく、「変数」として捉え、「変数」・組織(間関係)・戦略の3軸に注目した。そのため、制度化、資源依存、協同戦略、そして学習と4つの組織間関係論のパースペクティブを用いて考察を試みた。まず、制度化パースペクティブと国プロジェクトが日本のバイオ医薬品の研究開発の過去の歴史の中で連動していたことを指摘した。そして、新しいバイオ関連技術の出現による、資源依存パースペクティブに基づいた知財の発生と、それをきっかけとした協同戦略パースペクティブに基づく企業同士の連携についても考察を行った。最後に、日本のバイオ医薬品の研究開発の歴史の中で、最も重要と考えている学習パースペクティブ、そしてそれに連動している組織内学習と組織間学習について考えた結果、協同戦略パースペクティブと学習パースペクティブに基づく連携や学習という共通の要因が判明した。特にワールドワイドな研究ネットワークの構築による学習が重要であることを指摘することができた。

以上から、本研究のリサーチクエストンに対して次のようにまとめた。

#### 【参入容易性】

##### 初期参入期 & 持続継続期

・先行研究(研究開発をサポートする国プロジェクトの存在、強みとなる発酵技術を保有、バイオ医薬品の研究は小規模で実施が容易)

##### 進路選択期

・科学技術の壁及び技術の設計・自由度の壁の低下

#### 【上市困難性】

##### 初期参入期 & 持続継続期

・先行研究(特許係争、国頼み、製造技術への拘泥、他の有望な生活習慣病分野への研究開発重点シフト)以外に、4つの壁(科学技術、リダンダンシー[応用事例2含]、設計・自由度、知識)と飛び移り

##### 進路選択期

1) 飛び移りとリダンダンシーの壁、及び多くの企業の場合、知識の壁(知識保有企業と連携、及びワールドワイドな研究ネットワークに難点あり)

2) リダンダンシーの壁(応用事例1): 既に競合品が上市されている場合は、本研究で指摘したバイオ医薬品特有のプロダクト・イノベーションを繰り返させることがない、改



良の余地がない完成度の高いバイオ医薬品の製品化・上市ができないということ

3) 複数の組織間関係論パースペクティブに基づく一連の動き、すなわち、資源依存、制度化、学習、資源依存、協同戦略、学習という順での各パースペクティブに基づく動的な流れを俯瞰して捉えることなく、拙速な判断と動きを企業が取ってしまうこと

本研究では、日本のバイオ医薬品の研究開発における参入容易性及び上市困難性について以上のように考察を進め、バイオ医薬品研究開発の構造化したプロセス、及び組織間関係論に基づく分析により、研究開発プロセスの14ステップ毎の4つの壁及びそれに関わる組織間関係論と戦略の関係性を整理した。中外製薬の事例では、単に抗体に関わる知財回避を目的として世界トップの製薬企業への傘下入りという戦略を実行したわけではなく、他の研究開発ステップ、すなわち最適な抗体医薬品の作り方、及びワールドワイドな研究ネットワークに基づいた臨床試験等への波及効果も考え実行したと考えられる。結局これら複数の効果により、中外製薬は上市困難性のハードルを低下させることに成功した。この事例のように、本研究では、「変数」・組織（間関係）・戦略の3軸に注目することで、障壁に対する戦略次第で、上市困難性のハードルに変化が生じるメカニズムを示すことができた。

## 参考文献

- Alonso, S., Cabrerizoy, S, Viedmaz, FG Herrera, E , (2008) hg-index: A New Index to Characterize the Scientific Output of Researchers Based on the h-and g- Indices. *Scientometrics*, Vol.82, pp. 391–400.
- Argyris, C., (1976) *Increasing Leadership Effectiveness*. New York: Wiley.
- Astley, W. Fombrun, C.J., (1983) *Collective Strategy: The Social Ecology of Organizational Environment*. Academy of Management Review.
- Badaracco, J., (1991) *The Knowledge Link: How Firms Compete Through Strategic Alliances*. Harvard Business Review Press.
- Baron, S., Tying, S.K., Fleischmann, W.R. Jr, Coppenhaver, D.H., Niesel, D.W., Klimpel, G.R., Stanton, G.J., Hughes, T.K., (1991) The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. *JAMA*, 266[10], pp. 1375–1383.
- Bauer, M. Leker, Jens, (2013) Exploration and exploitation in product and process innovation in the chemical industry. *R&D Management*, pp. 196–212.
- Beutler, B. Greenwald, D., Hulmes, J. D., Chang, M., Pan, Y.C., Mathison, J., Ulevitch, R., Cerami, A., (1985) Identity of tumour necrosis factor and the macrophage secreted factor cachectin. *Nature*, 316[6028], pp. 552–554.
- BiHui, J., LiMing, L, Rousseau, R, Egghe, L, (2007) The R- and AR-indices Complementing the h-index. *Chinese Science Bulletin*, 52[6], pp. 855–863.
- Calero, C., van Leeuwen, TN Tijssen, R, (2007) Research cooperation within the bio-pharmaceutical industry: Network analyses of co-publications within and between firms. *Scientometrics*, 71[1], p. 87–99.
- Chesbrough, H., (2003) *Open Innovation: The New Imperative for Creating and Prof-iting from Technology*. Boston: Harvard Business School Press.
- Coarse, R., (1937) The Nature of the Firm. *Economica*, 4[16], pp. 386–405.
- Cockburn, I. Henderson, R, (1997) Public-Private Interaction and the Productivity of Pharmaceutical Research. *NEBR Working Paper*.
- Cohen, S., Chang, A., Boyer, H. Helling, R., (1973) Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 70[11], pp. 3240–3244.
- Darby, M. Zucker, LG, (1996) Star Scientists, Institutions, and the Entry of Japanese Biotechnology Enterprises. *National Bureau of Economic Research Working Paper No. 5795*.
- Deeks, E., (2014) Nivolumab: A Review of Its Use in Patients with Malignant Melanoma. *Drugs*, 74[11], p. 1233–1239.
- Ecker, D., Jones, SD Levine, HL, (2015) The therapeutic monoclonal antibody market. *MAbs*, 7[1], pp. 9–14.

- Edwards, C., Elkington, J. Murray, A., (1984) Japan taps into new biotech. *Bio/technology*, Vol. 2, pp. 307–321.
- Evan, W., (1966) *The Organization Set: Towards a theory of International Relations. Approach to Organizational Design*: University of Pittsburg Press.
- Feldman, M., Colaianni, A. Liu, C., (2007) Lessons from the Commercialization of the Cohen–Boyer Patents: The Stanford University Licensing Program. *Handbook of best practices*. , pp. 1797–1807.
- Fischer, S., Handrick, R Otte, K, (2015) The art of CHO cell engineering: A comprehensive retrospect and future perspectives. *Biotechnology Advances*, 33[8], pp. 1878–1896.
- Grilo, A., Mateus, M, Aires–Barros,MR Azevedo,AM, (2017) Monoclonal antibodies production platforms: an opportunity study of a non protein A chromatographic platform based on process economics. *Biotechnology Journal*, 12[12].
- Gulati, R., (1995) Social Structure and Alliance Formation Patterns: A Longitudinal Analysis. *Administrative Science Quarterly*, 40[4], pp. 619–652.
- Gulati, R., (1998) Alliances and Networks. *Strategic Management Journal*, 19[4], pp. 293–317.
- Hedberg, B., (1981) How Organizations Learn and Unlearn. P. Nystrom Starbuck, WH, *Handbook of Organizational Design*. London: Cambridge University Press.
- Hirsch, J., (2005) An index to quantify an individual’s scientific research output. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102[46], pp. 16569–16572.
- Huber, G., (1991) Organizational Learning: The Contributing Processes and the Literatures. *Organization Science*, Vol. 2, pp. 88–115.
- Hughes, S., (2001) Making dollars out of DNA. The first major patent in biotechnology and the commercialization of molecular biology, 1974–1980. *Isis*, 92[3], pp. 541–575.
- Igawa, T; Ishii, S; Tachibana, T; Maeda, A; Higuchi, Y; Shimaoka, S; Moriyama, C; Watanabe, T; Takubo, R; Doi, Y; Wakabayashi, T; Hayasaka, A; Kadono, S; Miyazaki, T; Haraya, K; Sekimori, Y; Kojima, T; Nabuchi, Y; Aso, Y; Kawabe, Y; Hattori, K. (2010) Antibody recycling by engineered pH-dependent antigen binding improves the duration of antigen neutralization. *Nature Biotechnology*, 28[11], pp. 1203–1207.
- Igawa, T; Maeda, A; Haraya, K; Tachibana, T; Iwayanagi, Y; Mimoto, F; Higuchi, Y; Ishii S; Tamba, S; Hironiwa, N; Nagano, K; Wakabayashi, T; Tsunoda, H; Hattori, K. (2013) Engineered monoclonal antibody with novel antigen–sweeping activity in vivo. *PLoS One*, 8[5], p. e63236.
- Klausner, A., (1987) The TNF waiting game. *Bio/Technology*, 5[4], pp. 335–339.
- Köhler, G. Milstein, C, (1975) Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificit. *Nature*, 256[5517], pp. 495–497.

- Kyoizumi, S; Ohara, T; Kusunoki, Y; Hayashi, T; Koyama, K; Tsuyama, N., (2004) Expression characteristics and stimulatory functions of CD43 in human CD4+ memory T cells: analysis using a monoclonal antibody to CD43 that has a novel lineage specificity. *The Journal of Immunology*, 172[12], pp. 7246–7253.
- Lim, L., Garnsey, Elizabeth Gregory, Mike, (2006) Product and process innovation in biopharmaceuticals: a new perspective on development. *R&D Management*, 36[1], pp. 27–36.
- Liu, H., Ma, Junfen, Winter, C Bayer R, (2010) Recovery and purification process development for monoclonal antibody production. *MAbs*, 2[5], pp. 480–499.
- Low, D., O'Leary, R Pujar, NS, (2007) Future of antibody purification. *Journal of Chromatography B*, 848[1], pp. 48–63.
- Mantovani, A., (1999) The chemokine system: redundancy for robust outputs. *Immunology Today*, 20[6], pp. 254–257.
- March, J., (1991) Exploration and Exploitation in Organizational Learning. *Organization Science*, 2[1], pp. 71–87.
- Mullis, K. Faloona, F., (1987) Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods in Enzymology*, Vol.155, pp. 335–350.
- Murray, F., (2002) Innovation as coevolution of scientific and technological networks: exploring tissue engineering. *Research Policy*, 31[8], p. 1389–1403.
- Ohara, T; Koyama, K; Kusunoki, Y; Hayashi, T; Tsuyama, N; Kubo, Y; Kyoizumi, S., (2002) Memory functions and death proneness in three CD4+CD45RO+ human T cell subsets. *The Journal of Immunology*, 169[1], pp. 39–48.
- Ohara, T. Nasu, S., (2018) Analysis of the Issues in Japanese Biopharmaceutical Industry by Utilizing R&D Process Modeling. *Internet Journal of Society for Social Management Systems*, 11[2], pp. 123–135.
- Oldfield, V., Dhillon, S Plosker, GL, (2009) Tocilizumab A Review of its Use in the Management of Rheumatoid Arthritis. *Drugs*, 69[5], pp. 609–632.
- Pablo, E; Laurence, B; Robert, B; Armand, B; Valter, G., (2015) Driving Force in Immunology Differentiation Antigen Workshops as a CD Nomenclature (2015) *The Journal of Immunology*, Vol. 195, pp. 4555–4563.
- Pfeffer, J. Salancik, G., (1978) *The external control of organizations: A resource dependence perspective*. New York: Harper & Row.
- Pisano, G., (2006) Can Science Be a Business? Lessons from Biotech. *Harvard Business Review*, 84[10], pp. 114–124.
- Polanyi, M., (1967) *The Tacit Dimension*. New York: Anchor Books.
- Powell, W. Dimaggio, PJ, (1991) *The New Institutionalism in Organizational Analysis*. Chicago: University of Chicago Press.
- Ronald, A., (2005) *Biopharmaceutical products in the U.S. and European markets . 4th edition* BioPlan Associates.

- Roque, A., Lowe, CR Taipa, MA, (2004) Antibodies and Genetically Engineered Related Molecules: Production and Purification. *Biotechnology Progress*, 20[3], pp. 639–654.
- Sampei, Z; Igawa, T; Soeda, T; Okuyama–Nishida, Y; Moriyama, C; Wakabayashi, T; Tanaka, E; Muto, A; Kojima, T; Kitazawa, T; Yoshihashi, K; Harada, A; Funaki, M; Haraya K; Tachibana, T; Suzuki, S; Esaki, K; Nabuchi, Y; Hattori, K, (2013) Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII cofactor activity. *PLoS One*, 8[2], p. e57479.
- Scott, W., (1987) The adolescence of institutional theory. *Administrative Science Quarterly*, 32[4], pp. 493–511.
- Sean, H., Huang, K., Tu, H. Adler, A., (2013) Monoclonal antibody humanness score and its applications. *BMC Biotechnology*, Vol.13, pp. 55–66.
- Subramaniam, J., Whiteside, G, McKeage, K Croxtall, JC, (2012) Mogamulizumab First Global Approval. *Drugs*, 72[9], pp. 1293–1298.
- Tanaka, M., (1985) A Japanese view of Japan’ s biotechnology. *Bio/technology*, Vol. 3, p. 176.
- Thomas, S., Kimura, K Burke, JF, (1995) Patenting of recombinant proteins: An analysis of tissue plasminogen activator (t-PA) in Europe, The United States and Japan. *Research Policy*, 24[4], pp. 645–663.
- Thompson, J., (1967) *Organizations in Action; social science bases of administrative theory*. New York: McGraw–Hill.
- Utterback, J., (1994) *Mastering the Dynamics of Innovation: How Companies Can Seize Opportunities in the Face of Technological Change*. Boston: Harvard Business School Press.
- WATSON, J. CRICK, FH, (1953) Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171[4356], pp. 737–738.
- Williamson, O., (1975) *Markets and hierarchies, analysis and antitrust implications: A study in the economics of internal organization*. New York: The Free Press.
- Wurm, F., (2004) Production of recombinant protein therapeutics in cultivated mammalian cells. *Nature Biotechnology*, 20[11], pp. 1393–1398.
- Yves, L., (1996) The Evolution of Cooperation in Strategic Alliances: Initial Conditions or Learning Processes? *Strategic Management Journal*, Vol.17, pp. 55–83.
- Barney, J., (2001) ポジショニング重視か・ケイパビリティ重視か リソース・ベース・ビュー (戦略論の進化). *Diamond Harvard Business Review*, 26[5], pp. 78–87.
- Gawer, A. Cusumano, M., (2005) プラットフォーム・リーダーシップ — イノベーションを導く新しい経営戦略. 有斐閣.
- Kenneth, M., Travers, Paul Walport, Mark, (2010) Janeway’ s 免疫生物学. 南江堂.

- ・Pisano, G., (2008) サイエンス・ビジネスの挑戦 バイオ産業の失敗の本質を検証する. 日経 BP 社.
- ・Porter, M.E., (1995) 競争の戦略. 新訂版 ダイヤモンド社.
- ・Välikangas, L., (1996) ある産業における「経験」からの(もしくは「未経験」からの)学習: バイオ業界における医薬品開発の研究. 医療と社会, 6[2], pp. 76-119.
- ・アーサー・コーンバーグ, (1997) 輝く二重らせん バイオテクベンチャーの誕生. メディカル・サイエンス・インターナショナル.
- ・キング, G., コヘイン, R.O. ヴァーバ, S., (2004) 社会科学のリサーチ・デザイン 定性的研究における科学的推論 株式会社勁草書房.
- ・ゴードン・バインダー フィリップ・バシェ, (2015) 世界最高のバイオテク企業. 日経 BP 社.
- ・サリー・スミス・ヒューズ, (2013) ジェネンテック 遺伝子工学企業の先駆者. 株式会社一灯舎.
- ・バイオ 21 グループ, (1987) バイオビジネスの夢と現実—バイオはどんなビジネスを拓くのか. アイペック.
- ・赤羽宏友, (2015) バイオ医薬品(抗体医薬品)の研究開発動向調査: 適応疾患と標的分子の広がり. 医薬産業政策研究所政策研ニュース, 第 46 巻, pp. 6-10.
- ・赤羽宏友, (2017) バイオ医薬品(抗体医薬品)の生産動向—販売重量からの分析—. 医薬産業政策研究所政策研ニュース, 7, 第 51 巻, pp. 9-14.
- ・姉川知史, (2002) 日本の医薬品産業: その成功と失敗. 医療と社会, 12[2], pp. 49-78.
- ・池島政広, (1999) 戦略と研究開発の統合メカニズム—エレクトロニクス企業と製薬企業の比較研究. 白桃書房.
- ・池島政広, (2007) 企業行動のダイナミズム. 日本経営学会, 編 新時代の企業行動—継続と変化—. 千倉書房, pp. 88-89.
- ・石井俊彦, (2013) POTELLIGENT を利用した日本発, 世界初の抗体医薬品抗 CCR4 抗体モガムリズマブの研究開発経緯. 日本薬理學雑誌, 142[4], pp. 167-171.
- ・石川雅敏, (2008) ジェネンテック社におけるイノベーションのダイナミクス. 研究 技術計画, 22[3-4], pp. 212-219.
- ・一條和生 von Krogh Georg, (2002) ナレッジ・イネーブリング: 知識創造理論の実践を目指して (特集 加速する知識資産の創造). 組織科学, 36[1], pp. 68-79.
- ・臼井真粧美, (2012) 起・業・人 Number 379 カイオム・バイオサイエンス社長 ● 藤原正明. 週刊ダイヤモンド, 7 1, 100[1], pp. 150-151.
- ・江崎禎英, (2014) 我が国における創薬基盤の整備: バイオ医薬品開発の活性化に向けて. 医療と社会, 24[2], pp. 139-158.
- ・大杉義征, (2013) 新薬アクテムラの誕生—国産初の抗体医薬品 (岩波科学ライブラリー). 株式会社岩波書店.
- ・大友俊彦, (2006) バイオ医薬品における着想～研究開発の意思決定. PharmStage, 5[12], pp. 69-75.

- ・大西宏一郎 長岡貞男, (2009) ライフサイエンス分野の基幹特許の出願と審査の構造的特徴. 特許研究, 第 48 巻, pp. 5-18.
- ・岡田潔, (2016) 再生医療の新制度に基づく承認品目などの紹介. レギュラトリーサイエンス学会誌, 6[2], pp. 215-222.
- ・尾崎弘之, (2007) バイオベンチャー経営論 医薬品開発イノベーションのマネジメント. 丸善株式会社.
- ・小田切宏之, (2006) バイオテクノロジーの経済学 「越境するバイオ」のための制度と戦略. 初版: 東洋経済新報社.
- ・小畑長英, 天羽正登 設楽研也, (2012) 新規 ATL 治療薬 ヒト化 CCR4 モノクローナル抗体「ポテリジオ」(一般名:モガムリズマブ). 細胞, 44[8], pp. 355-359.
- ・片岡之郎, (2010) バイオ医薬品産業の競争構造の転換. 伊丹敬之 東京理科大学 MOT 研究会, 共同編集者 技術経営の常識のウソ. 日本経済新聞社, pp. 208-239.
- ・加藤晃, (2016) 資本市場が支える組織間関係に関する一考察. 愛知産大経営論集, 第 19 巻, pp. 37-53.
- ・角田浩行 服部有宏, (2013) 進化を続ける抗体医薬. バイオサイエンスとインダストリー, 71[2], pp. 158-167.
- ・萱野英子, (2002) マネジメント研究会バイオ分科会報告(7)バイオテクノロジーの発展と特許制度. バイオインダストリー, 7, 19[7], pp. 54-61.
- ・木川大輔, (2016) 外部知識の獲得と技術のライフサイクル -バイオテクノロジー産業における抗体医薬品の事例-. 組織科学, 49[4], pp. 52-65.
- ・木川大輔, (2017) 組織間の調整メカニズムがもたらす産業構造の変容プロセスの考察: 医薬品産業における研究開発の組織間関係を題材に. 経営と制度, 第 15 巻, pp. 53-76.
- ・木村廣道 編, (2008) 医薬品産業 日本の競争力. 株式会社かんき出版.
- ・久川桃子, (2002) 人物 ひと烈伝 永山治氏(中外製薬社長)--賭けに出た製薬界の貴公子. 日経ビジネス, 9 9, 第 1157 巻, pp. 124-126.
- ・黒川達夫, (2018) バイオシミラーの登場と協議会の成り立ち. ファルマシア, 54[4], pp. 322-324.
- ・黒田俊一, (2005) バイオベンチャー起業物語(4)ビークル 能動的標的用 DDS キャリアー「バイオナノカプセル」でバイオ医薬開発に貢献する. バイオインダストリー, 22[4], pp. 88-95.
- ・工業技術院総務部技術調査課 編, (1982) バイオインダストリー -その可能性を探る-. 出版地不明:財団法人通商産業調査会.
- ・国際医薬品情報編集部, (2017) 市場展望 生物学的製剤市場 2016—ブロックバスターにみる世界の趨勢—. 第 1080 巻, pp. 16-23.
- ・小嶋勝ら, (2007) バイオ医薬品における特許の現状. パテント, 8, 60[8], pp. 67-80.
- ・後藤晃, 小田切宏之, 共同編集者, (2003) 日本の産業システム3 サイエンス型産業. 出版地不明:NTT 出版株式会社.

- ・小橋勉, (2002) あいまい性, 多義性, 不確実性 : 組織の環境を規定する要因間の関係に関する分析. 日本経営学会誌, 第 8 巻, pp. 43-53.
- ・小林茂保, (1987) インターフェロンの開発と将来の展望. 繊維学会誌, 43[9], pp. 352-359.
- ・菰田文男, (2006) バイオテクノロジーの研究開発戦略—分析視角を求めて. 社会科学論集, 第 117 巻, pp. 1-18.
- ・斉藤幹良, (2016) 抗体医薬の現状と新たな潮流. 日本薬理学雑誌, 147[3], pp. 168-174.
- ・齊藤幸則 江村陽子, (1985) 参入相次ぐバイオ産業 商品別将来予測と個別企業対応. 株式会社矢野経済研究所.
- ・早乙女周子 田中秀穂, (2010) 大学における医薬品特許出願と公表のマネジメント. 医療と社会, 20[2], pp. 155-167.
- ・佐々木睦朗, (2004) リダンダンシーについて 均質性より多様性へ. 新建築, 79[9], pp. 43-47.
- ・澤井仁, (1987) 技術革新の虚と実—開発に辛抱とつなぎの技術を. 日経ビジネス, 22 6.p. 125.
- ・次世代産業基盤技術研究開発制度 10 周年記念事業推進委員会 編, (1992) 次世代産業技術への挑戦—次世代産業基盤技術研究開発制度 10 年の歩みと成果. 東京都: ケイブン出版株式会社, pp. 262-265.
- ・篠原匡, (2013) 経営新潮流—富士フイルムホールディングス 古森重隆の経営教室—第3回アナログの妙味「多角化の種」は足元にある. 日経ビジネス, 18 3, 第 1683 巻, pp. 112-116.
- ・嶋野武志, (2007) バイオ企業の経営戦略: バイオコミュニケーションを中心として. 経営と経済, 87[1], pp. 81-102.
- ・清水毅志, (2009) 研究活動に対する客観的かつ定量的な評価指標. 情報管理, 52[8], pp. 464-474.
- ・四方田千佳子, (2018) バイオ医薬品とバイオシミラーについて. 日本薬剤師会雑誌, 70[3], pp. 265-271.
- ・下遠野邦忠, (1986) レトロウイルス・ベクター. ウイルス, 36[1], pp. 35-41.
- ・鈴木宏治, (2009) トロンボモジュリン製剤 : リコモジュリン. 日本血栓止血学会誌, 20[1], pp. 9-11.
- ・関根進, (2009) 抗体医薬の現状と課題. 科学技術動向, 第 103 巻, pp. 13-25.
- ・高田直樹 河部秀男, (2016) リュープリン/リュープロン. 長岡貞男, 編 新薬創製—日本発の革新的医薬品の源泉を探る—. 日経 BP 社, pp. 81-103.
- ・高橋秀直, (2009) 資源蓄積と連鎖的なニッチ参入による企業成長 : 小野薬品工業プロスタグランジンの開発事例. 日本経営学会誌, 第 24 巻, pp. 41-53.
- ・高橋誠, (2011) 多国籍製薬企業ロシュの世界経営戦略 : 生命系産業の開発と選択問題. 専修総合科学研究, 第 19 巻, pp. 51-75.



- ・武田二百年史編纂委員会 編, (1983) 武田二百年史(本編).武田薬品工業株式会社.
- ・田島建ら, (2005) PART.2 バイオ参入に立ちはだかる「3つの壁」を乗り越えよ(特集なぜ苦戦する異業種参入 3つの壁を乗り越えてバイオ市場を開拓せよ!). 日経バイオビジネス, 11, 第 54 巻, pp. 44-51.
- ・辰野高司, (1983) 薬の歴史-薬学の成立とその発展. 化学教育, 31[2], pp. 83-88.
- ・田中隆世司, (2011) 医薬品開発における戦略的パートナーシップのあり方に関する一考察-ネットワーク理論における構造的分析の視点から-. 日本経営診断学会論集, 第 11 巻, pp. 170-177.
- ・田中裕, (2014) バイオ医薬品への期待と課題. 医療と社会, 24[2], pp. 159-170.
- ・谷内昭, 高橋利忠, 共同編集者, (1985) モノクローナル抗体とがん 基礎と臨床 .サイエンスフォーラム.
- ・塚崎朝子, (2014) サムライたちのクスリ : 「ニッポン発の創薬」を目指して PART II (第 6 回)モガムリズムマブ. メディカル朝日, 43[12], pp. 78-82.
- ・鶴蒔靖夫, (1982) 武田薬品工業 200 年の秘密―“世界のタケダ”へダッシュする. :IN 通信社出版部.
- ・坪島正巳 編, (1988) 軌跡 : 研究業績集 第 2 巻 (1979 年-1987 年). 小野薬品工業.
- ・中外製薬株式会社社史編纂小委員会 編, (2000) 中外製薬 75 年の歩み 本篇/資料編. 中外製薬株式会社.
- ・戸田順一郎, (2001) わが国製薬産業における研究開発組織間関係の変容. 産業学会研究年報, 第 16 巻, pp. 117-126.
- ・富澤治, (2014) 技術経営教育のこれまでの流れと課題---起業工学の視点---. 高知工科大学紀要, 11[1], pp. 109-117.
- ・富田健司, (2003) 水平企業間の戦略的提携 : 製薬産業の新製品開発に着目して. 静岡大学経済研究, 7[3/4], pp. 169-181.
- ・富田健司, (2015) 知識マーケティング. 初版 編 出版地不明:株式会社中央経済社.
- ・富田稔, (2000) バイオ--25 兆円市場で日本が優位に立つ可能性はある. エコノミスト, 28 3, 78[13], pp. 86-87.
- ・中内啓光 編, (1999) フローサイトメトリー自由自在. 秀潤社.
- ・中村洋, (2009) ライフサイエンスの産業経済分析 経営と政策の共進的發展. 慶應義塾大学出版会株式会社.
- ・中村洋 浅川和宏, (2004) 企業の R&D 活動における外部ナレッジの有効活用と最適外部依存度--製薬・バイオ産業における分析. 組織科学, 37[3], pp. 53-65.
- ・中村文胤, (2009) ClinicalTrials.gov に登録された臨床試験の分析. 情報管理, 52[8], pp. 475-486.
- ・那須清吾, (2015) 研究方法論. 高知工科大学紀要, 12[1], pp. 105-116.
- ・夏川隆資, 玄馬公規, 石田修一 小田哲明, (2012) バイオ医薬産業の創成期における組織間関係. 日本経営システム学会誌, 29[1], pp. 49-55.

- ・並木徹, 丸川章, 橋爪邦隆, 小林純子, 大野宣夫, 佐藤仁一, 小沢和英, 香月祥太郎, 江口至洋, 根本清一, 辛島恵美子, (1982) バイオインダストリー その可能性を探る. 財団法人通商産業調査会, pp. 107-112.
- ・西島正弘, 川崎ナナ, 共同編集者, (2013) バイオ医薬品 開発の基礎から次世代医薬品まで. 化学同人, pp. 28-29.
- ・日経バイオテク 編, (1989) 日経バイオ年鑑 89/90 研究開発と市場・産業動向. 日経 BP 社.
- ・仁平晶文, (2005) 研究開発ネットワークの形成・展開と評判の連鎖. 日本経営学会誌, 第 13 巻, pp. 99-111.
- ・日本医薬品産業現代史編纂委員会, (2014) 日本医薬品産業現代史(1980-2010) 総論. 薬史学雑誌, 49[1], pp. 18-38.
- ・日本インターフェロン・サイトカイン学会 編, (2010) サイトカインハンティング-先頭を駆け抜けた日本人研究者たち. 京都大学学術出版会.
- ・野中郁次郎 竹内弘高, (1996) 知識創造企業. 東洋経済.
- ・原拓志, (2007) 日本の製薬企業におけるイノベーション . 新時代の企業行動 ―継続と変化―. 千倉書房, pp. 76-87.
- ・原泰史 長岡貞男, (2016) オプジーボ. 長岡貞男, 編 新薬創製-日本発の革新的医薬品の源泉を探る-. 日経 BP 社, pp. 323-358.
- ・原泰史, 大杉義征 長岡貞男, (2016) アクテムラ. 長岡貞男, 編 新薬創製-日本発の革新的医薬品の源泉を探る-. 日経 BP 社, pp. 283-319.
- ・藤本隆宏 安本雅典, (2000) 成功する製品開発 産業間比較の視点. 株式会社有斐閣.
- ・藤原孝男, (1993) 技術変化のマネジメント. 中央経済社, p. 120.
- ・平成 26 年度特許出願技術動向調査-抗体医薬-委員会, (2015) 平成 26 年度特許出願技術動向調査報告書 抗体医薬:特許庁.
- ・朴慶心, (2015) 岸川善光, 編, 経営組織要諦. 同文館出版株式会社.
- ・本庶佑, (2016) がんは治る(第 3 章) PD-1 抗体治療の研究・開発の歴史. 科学, 86[6], pp. 526-531.
- ・本田剛一, 鈴木秀明 青木喜和, (2011) トランスレーショナルリサーチからみた遺伝子組換え型ヒトロンボモジュリン製剤(リコモジュリン)開発. 日本薬理学雑誌, 138[2], pp. 56-59.
- ・真島英司, (2000) 日本におけるバイオベンチャー:成功への道のり. 化学と生物, 38[9], pp. 589-593.
- ・松井隆幸, (1992) バイオテクノロジー関連産業における産業政策: 政策過程分析を中心にして. 富山大学紀要 富大経済論集, 38[2], pp. 203-222.
- ・松崎淳一, (2013) バイオ医薬品産業の現状と課題 (特集 実用化に資する医薬品生産培養技術の課題と展開 : 抗体医薬品から細胞医薬品まで). 生物工学会誌, 91[9], pp. 495-498.

- ・松村保広, (2016) 抗体・抗がん剤複合体(ADC). 医学のあゆみ, 258[5], pp. 494-502.
- ・松行康夫 松行彬子, (2002) 組織間学習論 : 知識創発のマネジメント. 白桃書房.
- ・宮坂信之, 宮島篤, 共同編集者, (2004) 別冊 医学のあゆみ サイトカイン state of arts. 医歯薬出版.
- ・宮田満, (1999) バイオ産業の展望と展開 —第一次敗戦と復興への展望—. 関西経済研究センター.
- ・元橋一之, (2009) バイオベンチャーの活動に関する日米比較分析. 元橋一之, 編 日本バイオイノベーション オープンイノベーションの進展と医薬品産業の課題. 株式会社白桃書房, pp. 237-257.
- ・森下竜一, (2002) バイオベンチャーNavi(2)新しい遺伝子治療薬をめざすベンチャー—アンジェスの挑戦. 医学のあゆみ, 202[6・7], pp. 411-413.
- ・山口雅弘 若狭良一, (1982) バイオ産業最前線. 株式会社市場新聞社, p. 277.
- ・山倉健嗣, (1993) 組織間関係 企業間ネットワークの変革に向けて. 株式会社有斐閣.
- ・山倉健嗣, (2007) 新しい戦略マネジメント -戦略・組織・組織間関係-. 同文館出版株式会社.
- ・山崎達美, (2016) バイオ系のキャリアデザイン バイオ医薬の研究開発の経験から見たこと. 生物工学会誌, 94[9], pp. 564-567.
- ・山野範子 大政健史, (2017) CHO 細胞における組換えタンパク質生産性向上技術の開発. Pharm stage, 17[4], pp. 26-30.
- ・山村研一, (2006) 創薬支援に関するバイオベンチャー—株式会社トランスジェニック(あゆみ 大学発バイオベンチャー). 医学のあゆみ, 217[4], pp. 321-325.
- ・吉久保誠一, (2007) オープンイノベーションによるプラットフォーム技術の育成—光触媒超親水性技術のビジネス展開のケース. 技術と経済, 481, pp. 59-63.
- ・吉田秀紀, 篠原譲司 佐々正, (2007) 目的基礎研究プロジェクトの評価に向けて. 産学連携学, 4[1], pp. 1-5.
- ・吉田甚吉, (1975) 薬業の発達の歴史-大衆薬とその他の医薬品に分けて-. 6[2], pp. 133-141.
- ・吉森賢 編, (2007) 世界の医薬品産業. 初版 東京都: 財団法人東京大学出版会.

## 研究業績等

### (1) 採択された学術論文(査読付)

- ・1-1 Ohara, T. Nasu, S., 2018. Analysis of the Issues in Japanese Biopharmaceutical Industry by Utilizing R&D Process Modeling. Internet Journal of Society for Social Management Systems, 11[2], pp. 123-135.
- ・1-2 論文集名:Journal of Commercial Biotechnology 題名:Barriers of Knowledge in Biopharmaceutical Research and Development in Japan.

### (2) 国際学会の発表

- ・2-1 International Symposium of the 11th SSMS (Society for Social Management Systems) 2017 口頭発表

### (3) 国内学会の発表

- ・3-1 2017 年研究・イノベーション学会第 32 回年次学術大会口頭発表
- ・3-2 2018 年日本生産管理学会第 47 回全国大会講演口頭発表
- ・3-3 2018 年日本生産管理学会第 48 回全国大会講演口頭発表

## 謝辞

本研究を実施するにあたり、適切な御助言、御指導、御鞭撻いただきました主指導教員である那須清吾教授、有益な御教示いただきました永島正康教授、桂信太郎教授、石谷康人准教授、坂本泰祥准教授、上村浩講師をはじめ諸先生方、そして研究に関して様々な議論をさせていただきました大学院生の皆様も含めて、ここに深く感謝の意を表します。幾重にも皆様のおかげで本論文をまとめることができました。改めてこの場を借りて心より御礼申し上げます。