

# 博 士 論 文

個別化医療医薬品開発における組織間協業の  
実態、動向の解析、および成果創出に向けた  
組織構造の考察

(Analyses of inter-organizational  
collaboration for personalized medicine  
development, and organizational structure suitable  
for successful outcomes)

2019年3月

立命館大学大学院テクノロジー・マネジメント研究科  
テクノロジー・マネジメント専攻博士課程後期課程

牧野 智宏

立命館大学審査博士論文

個別化医療医薬品開発における組織間協業の  
実態、動向の解析、および成果創出に向けた  
組織構造の考察

(Analyses of inter-organizational  
collaboration for personalized medicine  
development, and organizational structure suitable  
for successful outcomes)

2019年3月

March 2019

立命館大学大学院テクノロジー・マネジメント研究科  
テクノロジー・マネジメント専攻博士課程後期課程

Doctoral Program in Technology Management

Graduate School of Technology Management

Ritsumeikan University

牧野 智宏

MAKINO Tomohiro

研究指導教員： 石田 修一 教授

Supervisor: Professor ISHIDA Shuichi

# 目次

第1章. 導入（医薬品研究開発のこれまで、現状と今後） .....	1
第2章. 研究背景（個別化医療：分子標的薬とコンパニオン診断薬の開発 スキーム） .....	5
第3章. 先行研究（製薬産業における協業）とリサーチギャップ .....	21
第4章. リサーチクエッション .....	34
第5章. 個別化医療医薬品と従来型医薬品開発の取引比較 1 .....	35
第6章. 個別化医療医薬品と従来型医薬品開発の取引比較 2 .....	46
第7章. 個別化医療医薬品開発に関する取引の経時的解析と定量分析 ...	60
第8章. 個別化医療医薬品開発におけるスタートアップ企業、投資家の役割 .....	72
第9章. 総合考察 .....	80
第10章. 総括、および実務家へのインプリケーション .....	91
Supplementary Figures .....	93
謝辞 .....	95
引用文献一覧 .....	96

## 第 1 章. 導入 (医薬品研究開発のこれまで、現状と今後)

### 製薬業界の歴史と現況、課題

一般に製薬産業における新薬開発は、その他の多くの産業と大きく異なり、10-20 年の長い研究開発期間と多額の先行投資が必要であるといわれている[1, 2]。また新薬がマーケットに出回る確率は非常に低く、2013 年のデータによれば開発初期から計算すると医薬品として世に出る化合物は 27000 化合物のうち僅か 1 化合物のみで、以下に述べる長い研究開発段階で多くの篩いかけられる[3, 4]。新薬開発のプロセスは、疾患の原因となる標的分子の同定から、その標的に対する薬剤のスクリーニングに始まる。ヒット化合物が得られれば、最適化が行なわれ、細胞や動物を用いた前臨床試験を経て、高い生理活性を保持し、安全性や薬物動態を改善した化合物のみがヒトに対する臨床試験に供される。さらに臨床試験にてヒトでの薬効、安全性、有効性が確認された薬物が規制当局での厳密な審査を経て、承認される。またそれらに並行して、商用化に向けた原薬の大量生産法の確立、薬剤処方の開発、品質管理などが行われており、様々な科学技術の結集により成り立っている[3]。このように複数のプロセスと時間をかけて開発される医薬品であるが、1990 年代半ばまでは慢性疾患や生活習慣病(高脂血症、糖尿病、高血圧など)に対する数多くの新薬が開発され、多くのブロックバスター品(年間売り上げで 10 億ドルを超える医薬品)が生み出されてきた[5]。

過去 70 年にわたり医薬品の研究開発に関する科学技術は大きな進歩を遂げて、数多くの成果を挙げてきた。例えば、低分子化合物におけるコンビナトリアルケミストリーは、1980 年代から 1990 年代の間のわずか 10 数年で、化学者 1 人あたりが 1 年間で合成できる薬剤様分子の数を約 800 倍に増やし、その結果、薬物候補となる化学物ライブラリーのサイズを大幅に増加させた[6]。また生物で最初のゲノム配列が 1970 年代に決定されて以来、ヒトを含む様々な生物種の DNA 配列が解読された。その結果、今日の DNA 配列解析速度と効率は当初の 10 億倍以上になったといわれ[7]、新たな創薬ターゲットの同定に大き

く貢献してきた。さらに、薬物の標的となる蛋白質の立体構造を計算、予測するスピードは50年前に比べて、1000倍以上高速化されて、25年前に比べて、蛋白質の立体構造に関するデータベースに登録されている情報は300倍以上に増加した[8, 9]。またヒット化合物を大量かつ迅速に単離するハイスループットスクリーニング（HTS）の出現により、1990年代半ば以降、そのスクリーニングコストを10分の1以下に低減させたといわれている[10]。加えて、遺伝子組換え技術の普及による遺伝子組換え蛋白質、ヒト化抗体、ペプチドの大量生産技術が数多く誕生し、急速に進化を遂げた。その結果、多くのバイオテック企業が誕生するとともに、新しい医薬品のカテゴリーとしてバイオリジクス医薬品が誕生した[11]。さらに遺伝子組換え動物（トランスジェニックマウスなど）を用いた薬物評価技術の発展など研究開発を加速する数多くのブレークスルーが生まれた[12]。

科学技術だけではなく、研究開発のマネジメントの観点においても、多くの改善や知の蓄積が行なわれてきた。研究開発における投資回収とそれに影響を与える因子の研究、ポートフォリオマネジメントとプロジェクトの成功確率の予想、外部委託を用いた効率化やコスト削減の考え方、規制当局とに対する向き合い方について、いくつもの研究と解析がなされてきた[13-15]。

しかしながら、このような数多くの科学技術の進歩や研究開発マネジメントにおける議論と経験の蓄積や努力があるにも関わらず、新薬の研究開発の効率は年々下がり続けているのが現状である。図1-1に示すのは、研究開発への投資額（10億ドル）あたりのFDA（Food and Drug Administration：アメリカ食品医薬品局）で承認された新薬の数を算出し、年度ごとにプロットした図である。これを見ると1950年から今日まで、年々新薬数は減少し、約9年を1サイクルで半減し続けていることが読み取れる[16]。

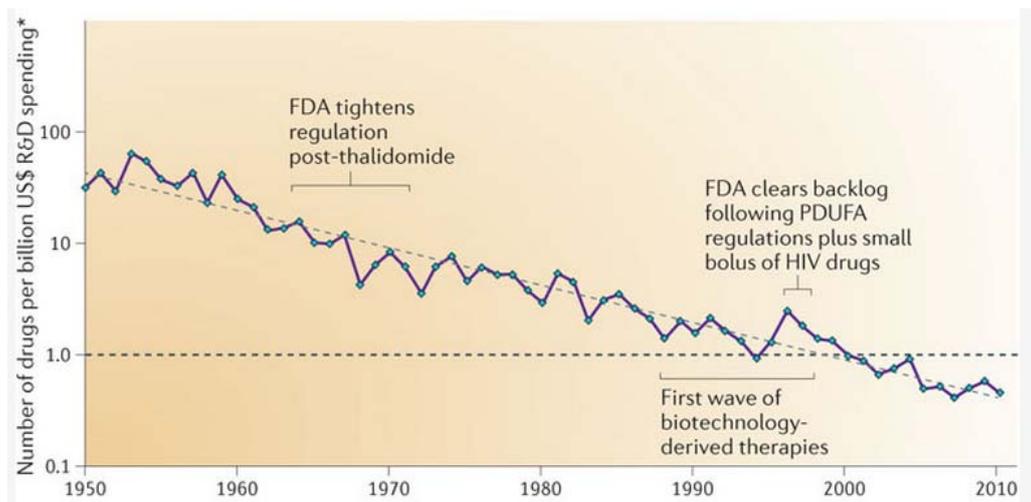


図 1 - 1 医薬品研究開発の生産性の低下に関する経時変化（[16]より引用）

横軸は年度、縦軸は研究開発費10億ドルあたりの新薬上市数

さらに別の解析では2000年の時点では1剤あたりの研究開発費は平均で8億ドル程度であったのに対し、わずか3年後の2013年には29億ドルに膨張しているという試算もある[4]。最新の調査によれば、過去20年における年間あたりの新薬の上市数は横ばいで、平均で年間約26剤程度であり[17]、この数字は製薬産業全体の成長を支えるには遥かに低い数値である[18]。このように新薬の生産性の低下に関する問題について、これまで様々な角度での検証や提言、考察が行なわれている[19-24]が、中でも英国の製薬企業であるアストラゼネカ社が自社の新薬パイプラインについて回顧的に解析した論文が興味深い[25, 26]。彼らは2005年から2010年にかけて自社の製品パイプラインの生死を解析し、どのような要因が成功に、もしくは失敗に繋がったかを詳細に検討した。その結果、研究開発のプロセスにおける意思決定に重要な5つのフレームワーク（“right target”, “right tissue”, “right safety”, “right patients”, “right commercial potential）を設定し、自社のパイプラインを再評価し、生産性の向上につなげている[25, 26]。その中でも研究開発費の大部分を占める臨床試験において“right patients”、つまりその薬剤に対して薬効を示すことが予想される患者をあらかじめ選択できれば、より効率的に臨床試験を行うことができ、かつそ

の成功確率も大幅に向上することを示した。この知見は、今後、新薬開発の生産性を向上させる手段として期待でき、効果の期待できる患者をあらかじめ選択して薬剤を処方する医療概念である個別化医療における研究開発や外部連携について研究を行うきっかけとなった。

## 第2章. 研究背景（個別化医療：分子標的薬とコンパニオン診断薬の開発スキーム）

### 1. 個別化医療とその現状について

個別化医療は別称でオーダーメイド医療、テーラーメイド医療、精密化医療などとも呼ばれている。従来型の医療が“大量生産”、“大量消費”であるのに対し、個別化医療は“個別生産”、“個別消費”と考えられるため、医療の産業構造を大きく変革させる概念ともいえる。従来型の医薬品の処方箋は医師による所見、簡易検査および解剖学的見地から患者の診断が行われ、その症状に応じた対処薬が処方されてきた。その結果、奏効率が低い疾患は依然数多く存在し、たとえばアルツハイマー型痴呆症改善薬は投薬患者の 30%、関節リュウマチ薬は投薬患者の 50%にしか効果はなく、抗癌剤に至っては投薬患者の約 20%にしか効果がないのが現状である[27]。しかしながら、科学の進歩に伴い、各個人のゲノム解析が進むことで、遺伝子や分子レベルでの疾患機序が解明されるようになってきており、疾患のメカニズムを元にした病気の定義が可能になりつつある。従来型の医療と比較して表現するならば、個別化医療とは“適切な患者”に“適切な薬剤”を“適切なタイミング”で投与することで薬剤の価値を最大化する医療コンセプトであり(図2-1、図2-2)、この個別化医療が本格的に普及すれば、疾患の分子メカニズムに沿って疾患をコントロールし、究極的には各個人に最適な医薬品を提供することができると期待されている。現在は一部の医薬品において、遺伝子診断や分子診断とその結果に基づき、患者を階層化し、その患者群に有効性が期待できる薬剤を投与している段階である。

これらの動向に対して、製薬業界では、個別化医療の到来は投薬機会の減少、ひいては売り上げの減少に繋がる可能性があるとして否定的な見方を示す向きがあった[28]。しかしながら、製薬企業側にとっても、複数のプラスの面、すなわち、1. 特定の薬剤に対して効果の期待できる患者をのみ選別し、小規模での臨床試験を実施することで研究開発費の

削減や開発期間の短縮が期待できる、2. 副作用が少なくより安全性が高くなることで、訴訟等や販売中止からのリスクの低減ができる、3. 安全性が高いため継続して投薬が可能なので持続的な売り上げが見込める点、など大きなメリットを得られるとして、積極的に個別化医療医薬品の開発に取り組むようになりつつある[28]。

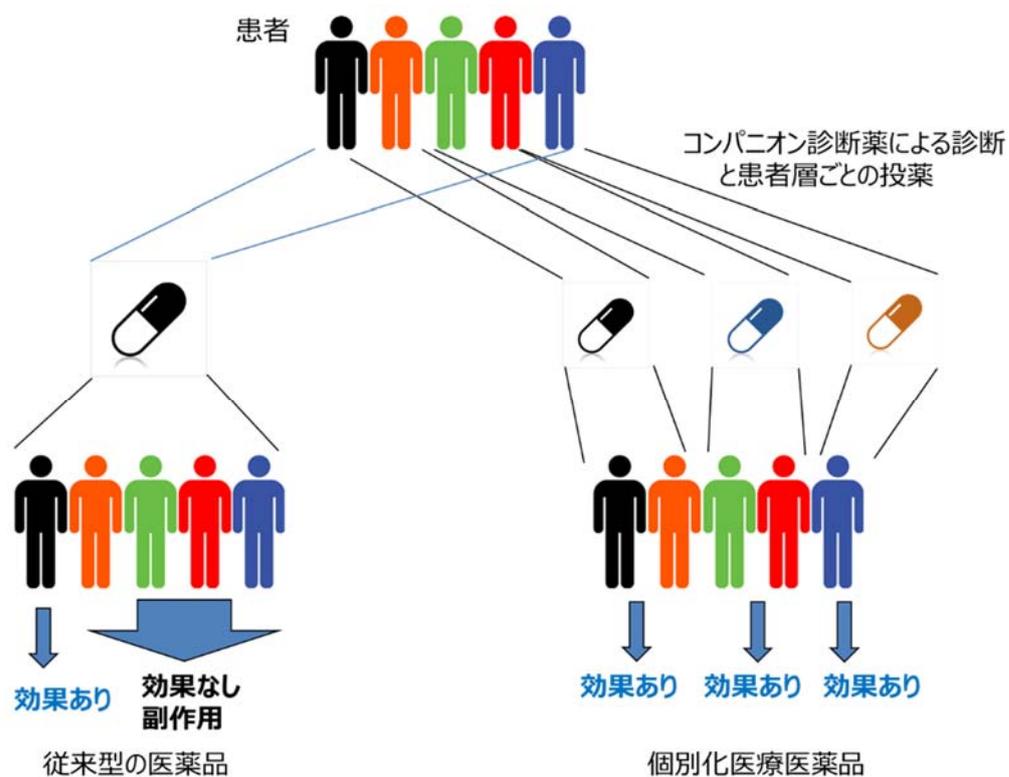


図 2-1 従来型医療医薬品（左）と個別化医療医薬品（右）の違い

多くの疾患の原因は非常に多様であり、それぞれの疾患をその原因となる標的分子、遺伝子によって階層化し、それぞれに対する薬剤を開発することで原因に応じた薬剤開発が可能となる。

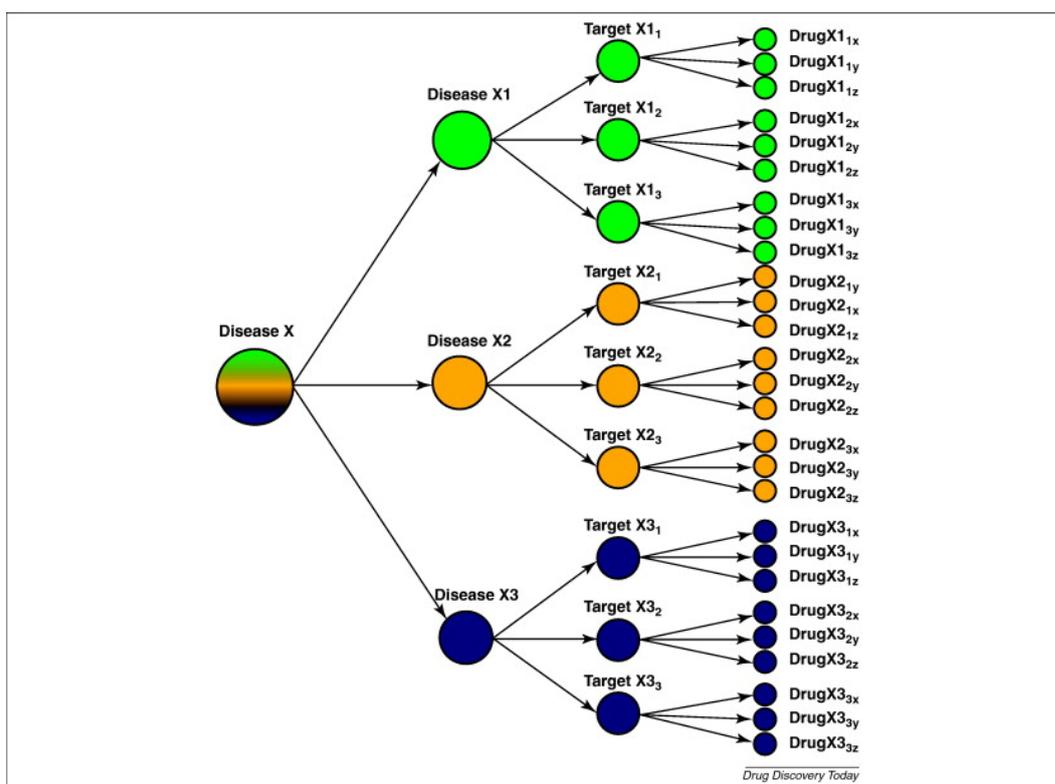


図 2 - 2 個別化医療医薬品のイメージ ([29]より引用)

多くの疾患の原因は図中 Disease X に示すように非常に多様である。そこで Disease X の原因を元に、Disease X1, 2, 3 に分類し、かつそれぞれの標的である Target X1-X3 まで分類することで、それぞれの薬剤 Drug X1 から DrugX3 を開発すれば、各原因に応じた薬剤開発が可能となる。

さらに、製薬企業に限らず、表 2 - 1 に示すように医薬品産業をめぐる環境において様々なステークホルダーが存在しているため、個別化医療の到来を切望するステークホルダーもいれば、望まないグループも存在している。その前者は効果の副作用に悩む医師や患者、ビジネスチャンス拡大の可能性のある診断業界、波及効果を望める周辺業界 (IT 等) などであり、後者が現行の医療体制に固執する団体や利益減を懸念する一部の製薬企業である。具体的には、前者では、コンパニオン診断薬とバイオマーカーの活用は、製薬企業にとっては研究開発コストと期間を縮小させ、小規模な臨床試験を実現させるだけでなく、新薬開発の成功率を大幅に上げることが可能であり、患者や病院にとってもより正確な診

断と副作用のない効果的な治療を提供、享受できる。また国家としても無駄な医療費を削減できる可能性があるため、様々なステークホルダーによって有益と考えられる。後者については、製薬企業は確かに研究開発費を縮小させることが可能である一方で、患者を層別することにより患者の規模（市場規模）が縮小するデメリットも生じる。診断薬メーカーは医薬品開発企業の開発リスクを製薬企業と一緒に背負うことになるため、積極的に診断薬を開発するインセンティブが減少する。さらに診断薬メーカーには競合が多いことも知られており、医薬品は患者が治癒するまで投薬されるが、診断薬は患者 1 人に対して 1 回のみの使用であるため、結果的に市場規模は医薬品よりも小さい。したがって、製薬企業は診断薬メーカーに対して開発段階ごとのマイルストーン契約や、売り上げベースのロイヤリティ契約を結ぶなど、インセンティブを働かせる仕組みを取り入れながら、行政はコンパニオン診断薬の保険収載に向けた制度の改正などを行う動きがある。また、従来型の 1 対 1 の共同開発ではなく、多対多のコンソーシアム型の共同開発（後述）が近年多くみられており、このようなケースでは知的財産の所属、管理が難しく、臨床研究で得られた遺伝子データの管理を含め患者の個人情報の保護、管理も大きな課題である。さらに臨床試験の透明化や、患者団体への啓蒙活動など課題は多い[30]。代表的なステークホルダーとそれらにおける個別化医療実現に伴うメリット・デメリット（課題）を表 2-1 にまとめた[28, 30]。

表 2-1 個別化医療産業における各ステークホルダーのメリット・デメリット[28, 30]

ステークホルダー	メリット	デメリット、課題
患者、 患者団体	薬剤の適正な投与と副作用の軽減、無駄な 投薬の減少、治療期間の短縮、医療費の削減	個人情報漏洩のリスク、医療の高度化に伴う医療費の高騰、患者団体を活用した臨床研究への積極参加と還元
医療機関	副作用の解消 EBM*に基づく医療提供の浸透	投与方法が多様化し、複雑化する 混合医療の解禁、医療機関の淘汰 患者情報の利活用と管理
国、行政	EBM*に基づく医療提供による医療費の削減 医療以外の周辺産業への経済効果が期待	個人医療情報の管理、負担増加 透明性の高い個人情報保護法の制定 臨床研究に対する公的コンサルテーション
製薬業界	副作用の回避と薬剤の継続使用 ドラックリポジショニング** コンパクトな臨床試験により研究開発費が削減、成功確率が向上	少量多品種の生産、販売により利益率が低下する可能性 トータルの薬剤売り上げが減少するリスク 臨床研究、臨床試験の透明化
診断薬業界	診断機会、ビジネスチャンスの増加	診断薬開発のためのデータ、試験項目の増加、企業負担増加
インフラ、 その他業界	IT, インフラ、セキュリティーサービス (個人情報管理)、ICサービスなどに波及	投資に見合う回収ができるか不明 科学の発展と患者の安全の確保を両立できる規制やガイドラインの作成

\*Evidence based medicine (科学的根拠に基づく医療)

\*\* 一度臨床試験で失敗した薬剤の再評価

この個別化医療の実現には疾患メカニズムに基づき変動する生体内バイオマーカーを正確に測定できるコンパニオン診断薬とその分子標的治療薬をセットにした開発が不可欠である。バイオマーカーとは人の身体の状態を客観的に測定し評価するための指標で、病気の観察、診断、治療に用いられる。生化学検査、血液、尿検査、腫瘍(しゅよう)マーカーといった臨床検査値や遺伝子検査などがこれに相当する。個別化医療連合 (personalized

medicine coalition) の調べによると、全製薬企業の臨床試験におけるパイプラインのうち 30–50%が被験者のバイオマーカーデータを取得しており、前臨床試験に至っては全体の 60%のパイプラインでバイオマーカーに関連したデータを利活用しているとされる[31]。その結果、米国の Food and Drug Administration (FDA) 承認済み医薬品のうち、個別化医療医薬品、コンパニオン診断薬の数が近年急増しており、2008 年にはわずか 5 品目であったものが 2016 年には 132 品目にまでに増加している[32] (図 2–3)。

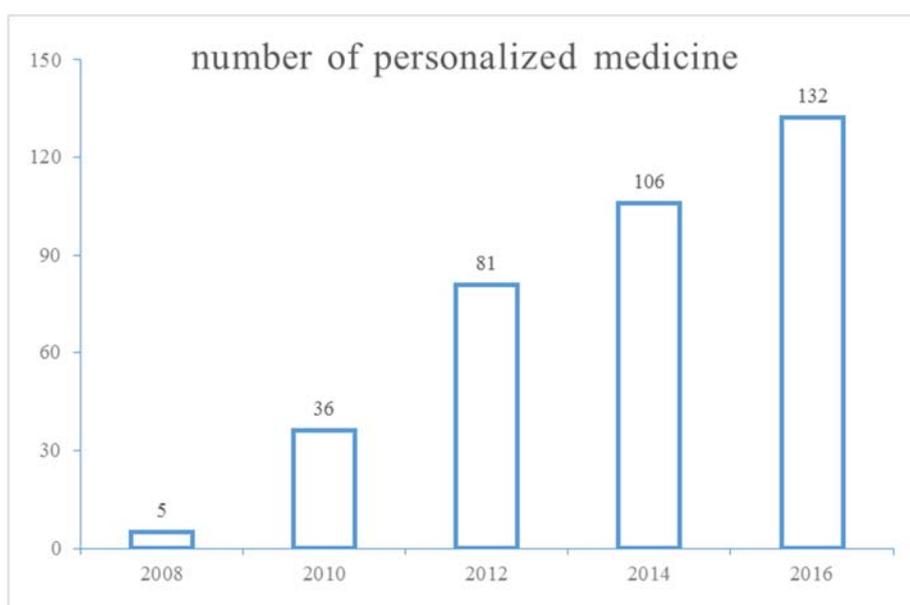


図 2–3 承認済み個別化医療医薬品の数 [32]より引用

縦軸：承認済み個別化医療医薬品の数、横軸：各年度

さらに FDA の Drug label (FDA により定められた承認済み医薬品に記載されている薬剤の情報) にバイオマーカーに関する記載のある品目は医薬品だけで 155 品目にも上る [31, 33]。特に 2010 年以降、次世代ゲノムシーケンス等の技術の進化に伴い、比較的安価に個人のゲノム配列を解読できる時代に突入しており [34]、個人のゲノムを解読することで、疾患の原因遺伝子のみならず薬剤の体内分布、代謝、排泄に関わる遺伝子の変異を同定することが可能になりつつある。さらに電子カルテの普及により、先進国の中には患者個々

人の遺伝的背景データや疾病歴をモニターし、ビッグデータとして臨床研究に活用する時代になった。このように個別化医療が普及することにより患者、国、製薬企業はさまざまな恩恵を受けている。たとえば、遺伝子診断を受けることで、乳がん患者の 34%が化学療法を受けずに、生物製剤などの分子標的薬の恩恵を受けることができ、薬物代謝関連酵素に関する遺伝子検査により抗血液凝固剤であるワーファリンの適正投与量を予測することで、米国で年間 17,000 件もの脳梗塞を予防できているといわれている。また米国では大腸癌患者が癌原遺伝子の 1 つである KRAS の遺伝子診断を受けることで、効果のない医薬品の投与を回避でき、その結果、年間 6 億ドルの無駄な医療費を削減できるとされている[35-37]。

特に癌の領域では個別化医療医薬品の開発が進んでおり、実に個別化医療医薬品の疾患別の分類で 90%を占めている。遺伝子診断やバイオマーカーによる生体診断により原因遺伝子、原因分子を同定できる癌種は増え続けていて、悪性黒色腫（メラノーマ）で 70%強、甲状腺がんで 60%弱、大腸がんで約 50%、子宮内膜がん、肺がん、すい臓がんで 40%、乳がんで 30%の患者でそれぞれの癌の原因となるドライバー変異が分かっている、なおかつその変異を持つ患者のための治療薬が存在している[38]。

実際にこれまで上市した抗がん剤においてコンパニオン診断薬の有無による奏功率を調べた研究がある[39]。表 2-2 に示すとおりコンパニオン診断薬とセットになった個別化医療医薬品における平均奏功率は約 60%であるのに対して、従来型の医薬品では 20%強と大きく差があることが分かる。

表 2-2 コンパニオン診断薬 (CoDx) の有無の違いによる奏効率の違い[39]

	薬剤	適応症	バイオマーカー	奏効率(%)
Drugs with a CoDx	Perjeta	乳がん	HER2	81
	Xalkori	非小細胞性肺がん	ALK	65
	Tarceva	非小細胞性肺がん	EGFR	65
	Targrisso	非小細胞性肺がん	EGFR T790M	59
	Erbitux	大腸がん	EGFR /KRAS	57
	Gleevec	胃がん	CD117	54
	Tafinlar	皮膚がん	BRAF	52
	zelboraf	皮膚がん	BRAF	49
	Kadcyla	乳がん	HER2	44
	Keytruda	非小細胞性肺がん	PD-L1	41
	奏効率 平均値			
Drugs without a CoDx	Avastin	大腸がん	-	45
	Ixempra	乳がん	-	35
	Abraxane	非小細胞性肺がん	-	33
	Alimta	非小細胞性肺がん	-	27
	Keytruda	皮膚がん	-	24
	Xeloda	大腸がん	-	21
	Zaltrap	大腸がん	-	20
	Halaven	乳がん	-	11
	Yervoy	皮膚がん	-	11
	Sutent	胃がん	-	7
	奏効率 平均値			

さらに、このような個別化医療医薬品開発に対する近年の科学技術の飛躍的な進展やナレッジの大幅な蓄積は産業界だけではなく学術領域においても同様に加速している。図 2-4 に示すように、個別化医療医薬品に関連した論文数は 1999 年に Langreth らがその用語を初めて使用して以降、特に増加しており、2010 年代以降指数関数的に増えていることが分かる[29]。

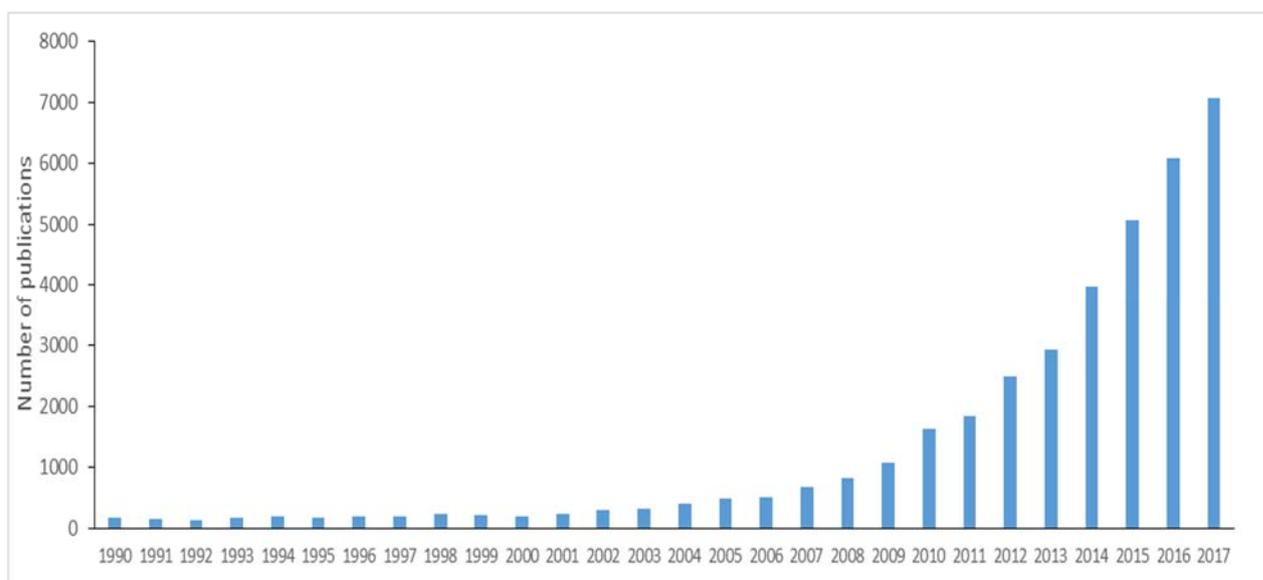


図 2 - 4 Personalized medicine に関する学術論文数 ([29] を一部改変)

## 2. コンパニオン診断薬と分子標的薬

前章で詳細に記載したとおり、個別化医療医薬品は分子標的医薬品と診断薬のセットで成り立っている。特に分子標的薬のための診断薬を CoDx (コンパニオン診断薬) と呼ぶが、この言葉が普及したのはごく最近であり、それまでは Pharmacodiagnosics (ファーマコダイアゴニスティクス) や、Theranostics (セラノスティクス) などの言葉も使われていた。2011 年に FDA が CoDx という言葉を公式に採用し、これを医薬品の安全性、薬効に関する重要な情報を提供することが可能な体外診断の手段と定義している。具体的には、特定の医薬品の使用によって 1) 便益を得ることが予想される患者を同定する手段、2) 副作用のリスクが高まる可能性のある患者を同定する手段、3) 患者の病態をモニターし、投与量、投与期間、休薬期間などを判断する手段、の 3 つを定義している。そのうち、1) 便益を得ることが予想される患者を同定する、つまり薬効が期待できる患者層を同定することが特に重要である。

一方、個別化医療医薬品をなす両輪のうち、もう片方の軸である分子標的薬は体内の特定の分子を特異的に狙い撃ちしてその機能を抑制することで病気を治療する医薬品の総称

として使われる。その特徴は正常な体と病気に体の違い、あるいは癌細胞と正常細胞の違いを遺伝子レベル、分子レベルで解明し、癌の転移や増殖に必要な分子を特異的に抑制し、炎症性疾患における炎症を惹起する分子を特異的に抑制することで治療する薬剤である。主に癌に対する治療で使用されることが多く、モノクローナル抗体の開発が始まった 1980 年代初頭から使用されはじめ、低分子医薬品であるグリベックやイレッサが臨床応用され始めた 1990 年代後半から一般化した言葉である。このように疾患の原因となる標的分子を同定し、それに対する特効薬として分子標的薬を開発し、かつその標的分子、およびその派生分子の量や存在を遺伝子レベル、分子レベルで科学的に診断するコンパニオン診断薬がセットになって初めて個別化医療医薬品は成立する。

### 3. 個別化医療医薬品の実例

前節に記載したように、個別化医療実現のため、世界の製薬メーカーはこぞって特定の疾患関連の標的分子に特異的に作用する分子標的薬の開発に注力している。近年では、既存の分子標的薬では見られなかった全く新しい機序を有する医薬品の開発や上市が行われており、冒頭に記載のとおり、2016 年現在で個別化医療医薬品として分類される医薬品は 132 種類も上市しており、関連した診断キットや診断ツールにおいては 60,000 種類以上市場に出回っているといわれている。2015 年における関連治療薬と診断薬を合算した全世界での市場規模は 2500 億ドル程度と見積もられており、今後も伸張することが予想されている[40]。その内訳の約 90%を医薬品である分子標的治療薬が占めており、残りの 10%をコンパニオン診断薬、診断機器、診断受託販売等が分け合っている構図である。表 2-3 に分子標的薬とコンパニオン診断薬のセットの例として代表的な 2 薬剤についてまとめた[28]。乳がんにおいてはその原因遺伝子と対応する薬剤の開発が最も進んでいることで良く知られており、ほとんどすべての患者をカバーできているといわれている。乳がん患者の約 70%でエストロゲン受容体が高発現しており、それに対する薬剤としてタモキシフェンが存在

し、残りに 25%の患者は表 2 に示すハーセプチン（HER2 遺伝子の発現量に対応）で治療可能であり、さらに残りの 5%は BRCA1/2（乳がん感受性遺伝子 1,2）陽性で、その患者に対してはオラパリブが処方される[29]。

表 2-3 分子標的薬とコンパニオン診断薬のセット（事例）

対象疾患	薬剤名	検査内容	診断メーカー	診断薬名
乳がん 胃がん	ハーセプチン （トラスツズマブ）	がん細胞での HER2 遺伝子の 増幅	アボットジャパン	パスビジョン HER2-DNA
			常光	ヒストラ HER2 FISH kit
				ヒストラ HER2 CISH kit
			ダコジャパン	HER2 FISH pharmaDx
		ロッシュダイアグノスティックス	ペンタナインフォー ム Dual ISH HER2 kit	
		がん細胞での HER2 蛋白質の 増幅	ダコジャパン	ダコ Hercep kit
			ニチレイバイオ	ヒストファイン Her2 キット
			ロッシュダイアグノスティックス	ペンタナインパスウエイ Her2
協和メデックス	協和ステイン Her2/neu			
大腸がん	アービタックス （セツキシマブ） ベクティビックス （パニツズマブ）	癌細胞で KRAS 遺伝子変異の有無	キアゲン	Therascreen ras kit
			理研ジェネシス	OncoGuide KRAS kit
		KRAS/NRAS 遺伝子変異の有無	医学生物研究所	MEBGEN RASKET kit

特に分子標的薬においては、抗体医薬品であるハーセプチン(乳がん、胃がん：ロッシ

ュ)が売り上げ全体の30%を占め、低分子医薬品であるグリベック(慢性骨髄性白血病:ノバルティスファーマ)が15%、ついでタシグナ(グリベック耐性の慢性骨髄性白血病:ノバルティス)、スプリセル(慢性骨髄性白血病:ブリストルマイヤーズ)、アービタックス(抗悪性腫瘍剤・抗EGF受容体抗体:ブリストルマイヤーズ)、ペルツズマブ(乳がんHER2抗体:ロッシュ)、タルセバ(非小細胞肺癌EGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤 ロッシュ)、オプジーボ(PD-L1阻害抗体:免疫チェックポイント阻害剤:ブリストルマイヤーズ)で全体の80%を占めている。これらの一部を表2-4にまとめた。前章でも記載したとおり、疾患別に分類すると全体の90%が抗がん剤であり、残りの10%には感染症、神経疾患、循環器、呼吸器系、小児疾患などが含まれている。診断の目的別で分類すると、75%が薬剤と患者の適合性(治療法の選択)、残りの25%が治療効果のモニタリングと副作用の予測である。

#### 4. 開発プロセスの特徴

前章で述べたように、製薬企業や研究機関が積極的に個別化医療医薬品の開発に乗り出した現在でこそ、関連医薬品の上市品や開発品が大幅に増加したものの、その道程は単調ではなかった。特定の医薬品に対して、患者選別や薬効予測のために診断測定を実施するコンパニオン診断が最初に登場したのは1970年代にアストラゼネカ社により開発されたタモキシフェン(乳癌に対するEstrogen受容体作動薬)にまでさかのぼる。当時の論文にはすでに、Estrogen受容体の発現量と投薬患者の臨床症状が相関していることから、薬効を予測する手段としての診断薬の可能性について言及されている[41]。しかしながら、タモキシフェンの例から40年近く経た今日でさえ、疾患の機序に根ざしたバイオマーカーの測定キットとそれに対応した分子標的薬等の医薬品をセットとしたコンパニオン診断薬の開発は多くの課題を抱えたままである。特にその研究開発プロセスは非常に特徴的で、分子標的薬とコンパニオン診断薬の開発を成功させ、一般に普及させるためには医薬品と診断薬を同時期に開発し、同時期に発売することが最も好ましく、その価値を最大化できるが、診断

薬の開発が遅れば、そこにバイオマーカーラグ（バイオマーカーがないことで薬剤の性能を最大化できない期間）は生じてしまい、魅力が半減する(図2-5)。

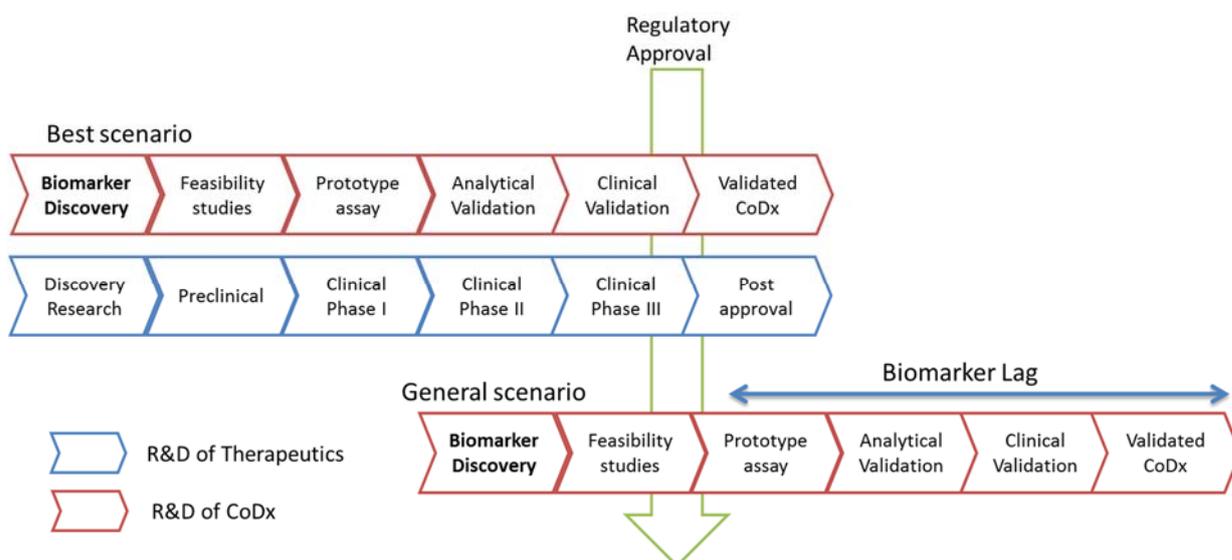


図2-5 コンパニオン診断薬と医薬品の共開発モデル ([42]より改変)

Best scenarioであれば、コンパニオン診断薬の開発(Biomarker discovery)、新薬の研究開発(Discovery research)が同時並行に進み、同時承認を得られるが、時期がずれてしまうとコンパニオン診断薬の承認が遅れるため、個別化医療医薬品の価値を最大化できない

特に、これまでに上市しているコンパニオン診断薬の多くは新薬が普及した後に上市されるケースが多く、これがバイオマーカーラグを生み薬剤の売り上げを頭打ちさせていた。しかしながら、2012年に上市された協和醗酵キリンのポテリジオと協和メディックスのポテリジオテストのように新薬と診断薬が同時に市場投入されるケースが最近では一般的になってきている。この同時開発、同時発売は、コンパニオン診断を用いた個別化医療の価値を最大化できるため理想形として受け入れられている。このような成功例を受けて、分子標的薬の開発はコンパニオン診断薬との同時開発が主流になりつつあり、製薬企業は自社で分子標的薬とコンパニオン診断薬を独自に開発するか、診断薬メーカーなどと協力、提携して開発するか、の選択が必要になる。事例として、中外製薬は同じロシュグループであるロシュダイアグノスティックスとともに新規医薬品の開発とコンパニオン診断薬の同時

開発を進めている。また、すでに売却しているが、同様の関係をもつエーザイとエーディアは個別化医療を推進するユニットを立ち上げ、協力体制を構築していた。

表 2-4 これまでに上市された個別化医療医薬品の例 一覧 その1

ブランド名	一般名	メーカー	上市年 度	ピーク時売り 上げ (年)	適応症	診断マーカー	その他
カドサイラ	トラスツズマブ エムタンシン	中外製薬 ロッシュ	2013	900 mil \$ (2017)	乳癌	HER2(ERBB2)	抗 HER2 抗体 ADC 抗体
プラルエント	アリロクマブ	リジェネロン サノフィ	2015		高コレステロール血 症	LDL 受容体変異	抗 PCSK9 抗体
ブリンサイト	ブリナツモマブ	アムジェン	2014		再発または難治性の 前駆 B 細胞性急性リ ンパ性白血病	BCR-ABL1 フィラルディフェ ア染色体陰性	CD19-CD3 Bite 抗体
アービタック ス	セツキシマブ	ブリストルマイ ヤーズ スクイブ	2003	2300 mil \$ (2014)	大腸癌、頭頸部癌、非 小細胞性肺癌	EGFR 陽性 KRAS 変異陰性	EGFR アンタゴ ニスト抗体
オンタック	デニロイキン デ イフティトックス	エーザイ リリー	1999	2014 販売終了	皮膚 T 細胞リンパ腫	IL2 受容体 (CD25) 陽性	IL2-ジフテリア 毒素融合蛋白質
ユニツキシ ン	ジヌツキシマブ	ユナイテッドセ ラピー	2015		小児ハイリスク神経 芽細胞腫	糖脂質 GD2 蛋白質 陽性	
レパサ	エボロクマブ	アムジェン	2015		高コレステロール血 症	LDL 受容体変異	抗 PCSK9 抗体
ハーセプチン	トラスツズマブ	中外製薬 ロッシュ	1998	7000 mil\$ (2017)	乳癌	HER2(ERBB2)	抗 Her2 抗体

表 2-4 これまでに上市された個別化医療医薬品の例 一覧 その 2

ブランド名	一般名	メーカー	上市年度	ピーク時売り上げ (年)	適応症	診断マーカー	その他
リツキサン	リツキシマブ	ロッシュ 中外製薬	1997	(2011)	非ホジキン悪性リンパ腫 関節リュウマチ	CD20 抗原陽性	CD20 抗体
パージェッタ	ペルツズマブ	ロッシュ 中外製薬	2012		乳癌	HER2(ERBB2)	抗 Her2-Her3 2 量体化阻害抗体
ベクティビックス	パニツムマブ	アムジェン 武田薬品工業	2006	800 mil \$ (2017)	大腸癌、頭頸部癌、非小細胞性肺癌、その他	EGFR 陽性 KRAS 変異陰性	EGFR アンタゴニスト抗体
オプジーボ	ニボルマブ	小野薬品工業	2014		悪性黒色腫、非小細胞肺癌・腎細胞癌、その他	PD-L1 の発現 BRAF V600 変異	免疫チェックポイント抗体
キイトルーダ	ペンブロリズマブ	メルク	2014	3000-4000 mil\$ (2017)	悪性黒色腫、非小細胞肺癌・腎細胞癌、その他	PD-L1 の発現 BRAF V600 変異	免疫チェックポイント抗体
ベクサー	トシツモマブ	グラクソ・スミスクライン	2003	2014 販売終了	非ホジキン悪性リンパ腫	CD20 抗原陽性	CD20-Iodine 131

### 第3章. 先行研究（製薬産業における協業）とリサーチギャップ

#### 1. 製薬産業における組織間協業に関する先行研究

第1章でも詳細に記述したとおり、製薬産業は研究開発に多大な投資を行い、かつ様々な科学技術の進歩や研究マネジメントの改善に下支えされながらも、今日まで新薬開発の生産性の低下を阻止するに至っていない。従って、これまでの自社自前型の研究開発ビジネスモデルによるイノベーションには限界があり、新薬創出以外の方法で収益の増加を模索している[23, 43]。たとえば、企業買収や合併、戦略的なパートナーシップ、技術や知財の導出や導入、研究開発部門の再編や研究開発機能、生産機能のアウトソーシングなどがそれに相当し、投資回収のために研究開発戦略の見直しなどもたびたび行なわれている[23, 43]。特に、CRO（Contract Research Organization）への短期的な業務委託（研究開発委託、製造委託、前臨床試験委託、臨床試験委託）は従来の製薬産業においても一般的に実施されているのは周知の事実である。

2003年、Chesbrough は外部のアイデアを積極的に活用することで新しい価値を創造し、イノベーションの源泉とする「オープン・イノベーション」を提言し[44]、これまで多くの産業で行われてきた自社自前主義の「クローズド・イノベーション」からのパラダイムシフトを引き起こした。製薬産業においても、研究開発過程の複雑化や様々な学術分野における最新技術の創生、創出、また IT 技術の進歩に伴う、それらの知へのアクセスのし易さから、従来型の垂直統合組織におけるクローズドな研究開発スキームから、より外部に開かれたオープン・イノベーション型の創薬へシフトしつつある。また各企業の内部事情として研究開発期間の短縮やコスト削減のプレッシャーなどがその流れを後押ししているといえる。実際、多くのグローバル展開している大手製薬企業では、大学や研究機関、ベンチャー企業を活用し、革新的な創薬のアイデアや技術、研究開発テーマ、パイプラインにアクセスし、研究開発の効率を上げる試みをしている[45]。例えば、新薬パイプラインのライセ

ンス取得や企業全体の買収を通じて、内部プロジェクトのポートフォリオ・ギャップを補完し、アウトソーシングによって外部のノウハウにアクセスし、自社企業が持っていない、もしくは戦略的にあえて組織内に持たない外部のナレッジやノウハウを自社の研究開発に上手く活用している[18, 45]。また近年では、大手製薬企業がこぞって、より戦略的にかつより効率的に外部のリソースやイノベーションの源泉にアクセスする仕組みや組織を構築し、運用している様子が浮き彫りになりつつある[18, 46]。Bianchiらは、製薬企業における外部との連携やオープン・イノベーションの形について、業界の様々な専門家(CEO、Director、Consultant、Managerなど)にインタビューを行い、オープン・イノベーションを定量的に測定するフレームを設定した[47]。すなわち、1.パートナーシップを取る外部組織(相手側)の組織タイプ、2.研究開発のフェーズ(時期)、3.組織連携の形(organization mode)、の3つのフレームを設定し、グローバル展開する20社の製薬企業を対象に2000年から2007年の期間で、in-bound(技術や知を導入する)型 / out-bound(技術や知を導出する)型、技術のコア領域 / 非コア領域、研究開発の初期 / 後期、企業の規模などの変数を指標に定量的な解析を試みている[47]。その結果、研究開発初期ではin bound型のオープン・イノベーションが先行し、後期ではout-bound型のそれが優性になること、大企業ではout-bound型、in-bound型はほぼ1:1で行なわれているに対し、中小規模の企業ではin-boundが70%程度を占め、研究開発初期には大学、研究機関、スタートアップ企業がin-bound型オープン・イノベーションの対象になり、研究開発後期では製品やマーケットに直結する提携や取引を大企業が優先的に行なっている実態を明らかにした[47]。

また、Schuhmacherらは、外部リソースの活用とオープン・イノベーションの戦略的フレームワークについて、研究開発シーズの創出の拠り所と研究リソースの拠り所の観点から大きく4つの戦略カテゴリーに分類し、グローバルに展開している製薬大手企業13社を対象に調査、検証を行なっている[18]。その結果、1. Knowledge creator(全て自社で調達する、自社完結型の企業)、2. Knowledge integrator(研究開発シーズを外部から導入し

つつ、研究リソースは自社リソースを活用する企業)、3. Knowledge translator (外部リソースを研究推進に積極活用しつつ、研究開発シーズは自社のシーズ重視する企業)、4. Knowledge leverage (研究開発シーズ、研究リソースともに外部を積極的に活用する企業)に分類し、戦略的なオープン・イノベーションの形として提唱した[18]。さらに、製薬企業における生産性向上、成長度合いがどのような因子と関連するかを定量的に解析した Ringel らの研究によれば、企業規模や疾患領域、市場規模、研究開発費などは関連せず、むしろ関連特許や論文数が正に相関していることを示している[24]。これは、科学的成果を特許や論文でオープンにすることによって効率的に外部とのコラボレーションを誘発していると彼らは考察している[24]。

## 2. 個別化医療医薬品開発における組織間協業に関する先行研究、事例研究

前章にも記載のとおり、個別化医療のためのコンパニオン診断薬開発の実現のためには、疾患の原因となる標的分子に対して特異的に作用する分子標的薬の開発だけでなく、疾患の診断を科学的にサポートするための指標であるバイオマーカーの同定と解析が重要である。適切なバイオマーカーを測定することによって、薬剤が患部や標的に到達したかどうか、薬効メカニズムに沿った活性を示したかどうか、臨床的な効果が示されるかどうか、予想される副作用のリスクがどの程度あるか、など様々な情報を手に入れることが可能である。特にコンパニオン診断薬においては、事前に医薬品の薬効が正確に予測できる選択性の高いバイオマーカーの同定が非常に重要である。たとえば近年では、様々な癌の遺伝子配列を解析し、変異を同定しデータベース化することで発癌リスクを予測し、それをバイオマーカーへと利活用する試み (Cancer Genome Atlas Project) [48] が精力的に研究されており、次世代シーケンサーや、高感度分子量測定機器、in vivo でのイメージング技術など、様々な先端技術が下支えする形でバイオマーカー同定に向けた研究を加速しているのは事実である。

しかしながら、実際には医薬品の研究開発段階で、コンパニオン診断薬に活用できるバイオマーカーを選択し、治療薬と診断薬を同時に開発することは非常に難しく、多くの場合、臨床試験の後期、もしくは治療薬の上市後に診断薬が開発されるため、図2-5に示したようなバイオマーカーラグが生じる。また、多くの場合、新たに発見されるバイオマーカーは大学や研究機関などのアカデミアで見出されるため、関連した論文は毎年数多く報告されるものの、実用化に耐えられるマーカーは少なく、規制当局の認可を得られるレベルの頑強性、再現性を有したテストキットの開発にまで至るケースは少ない。この課題を解決する手段として、大きく2つの選択肢が考えられる。1つは治療薬を自組織で開発し、診断薬を外部との連携によって共同開発する水平協業型、もう1つは自組織内で治療薬と診断薬の開発機能を有することで、自組織内ですべての機能を完結させる垂直統合型である(図3-1)。Christensenらは、自らの著作の中で、相互依存的で垂直統合型の組織は、商品のパフォーマンスが未だ低く顧客満足を満たしていない市場において有利に働くケースが多く、従って作りこみのための摺り合わせが必要な製品開発に適しており、逆に顧客満足度の高い商品が市場に十分供給されている環境下では、各機能をモジュール化して水平協業するような組織が有利に働く傾向があり、従って組み合わせ可能な多様化した製品開発に適していることを様々な産業を例に説明している[49]。従って、垂直統合された企業は、市場規模が大きく、かつ最も顧客の要求の厳しい市場で支配的になることが多く、水平協業型の企業は、製品の性能に対する顧客の要求が少ない市場層では支配的なビジネスモデルであると考えられる[49]。個別化医療医薬品開発に限らず、製薬産業における新薬開発事業は、そもそも商品(医薬品)の完成度は未だ低く、顧客(患者)の充足度を満たしていない市場であり、外部との協業が進んでいるとはいえ、大多数の製薬企業では垂直統合型の組織を採用している[50]。また、Mooreらは、現在の治療薬—診断薬同時開発の課題について、基礎研究や研究開発の観点、レギュレーションの観点、治療薬—診断薬の性質の違いの観点から、その製品特性を鑑みた場合、水平協業を行なうことによる軋轢や非効率性の多さを指摘し、

実際に協業という形態に持ち込める企業の数はかなり限られており、垂直統合型の組織のほうが、有利であるだろうと説いている[51]。

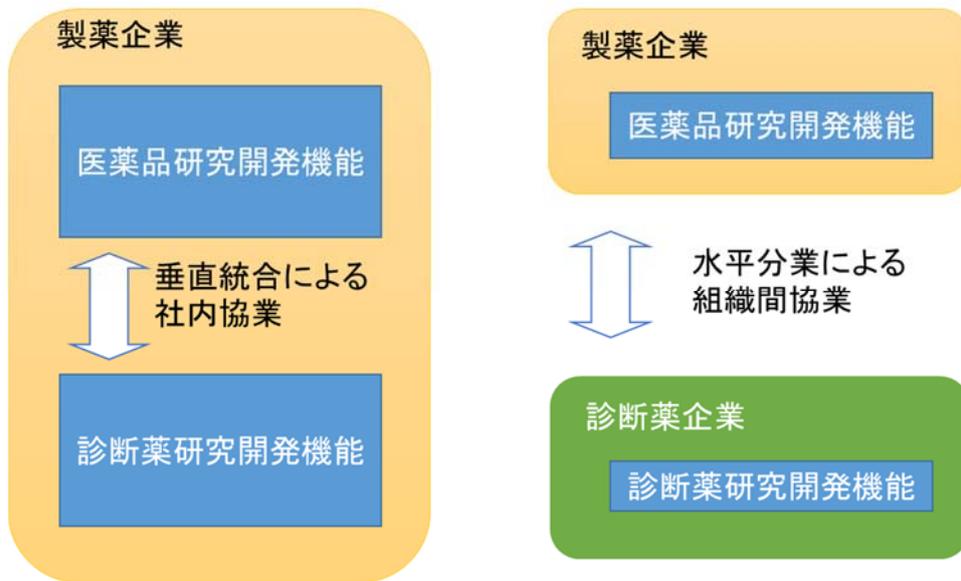


図3-1：個別化医療医薬品開発における相互依存的な垂直統合型（左）と外部組織との水平分業型（右）

一方で、文献調査や文献レビューにより、個別化医療医薬品における治療薬と診断薬の開発が、水平協業型を取っているのか、それとも垂直統合型を取っているのか、について調査した結果、多くの事例において外部組織との連携による水平協業型を採用していることが分かった。特に臨床研究におけるアカデミアと企業との早期コラボレーションを促進する動きが近年数多く見られている[42, 51-54]。以下、組織間のコラボレーションにより早期にバイオマーカー探索と診断薬を開発し、成功した事例や、早期開発のメリット、個別化医療における組織の *capability* の観点から定量的な解析を行なった先行研究、普及論の観点から解析した事例研究について記載する。

a) コンパニオン診断薬と治療薬の早期共開発プロセスの事例 –BRAf キナーゼ変異と皮膚癌–

ここでは、時系列的に BRAf キナーゼと呼ばれる酵素の阻害剤 Vemurafenib と BRAf 遺伝子変異検出デバイス (Cobas BRAf test) の共開発事例を記載する。皮膚癌は予後が悪く、予防医療が発達している近年でも年々患者数が増加している癌の 1 つである。BRAf キナーゼの低分子阻害薬である Vemurafenib が 2010 年代に登場するまで、1975 年に承認されたケモセラピーのみが唯一の治療薬であったが、レスポンド率は 10%程度、延命期間は半年から 1 年未満と満足できる薬剤ではなかった。癌原遺伝子の 1 つである BRAf キナーゼは Wellcome Sanger Institute の癌ゲノムプロジェクトで見出されたキナーゼの 1 つで、皮膚癌の 66%で変異が導入されていることがわかっている。しかもこの変異は 90%以上の割合で BRAf キナーゼの 600 番目のアミノ酸バリン Val (V) がグルタミン酸 Glu (E) に変異しており、この変異により MAPK(Mitogen Activated Protein Kinase)のシグナルカスケードを過度に亢進させ、正常細胞を癌化へと誘導する。この変異型 BRAf キナーゼ活性を特異的に阻害する低分子阻害薬 Vemurafenib は Plexxikon 社により開発され、2006 年に FDA に IND 申請を行い、直後 Roche Molecular System と共同で臨床開発第 1 相を開始している。このわずか 1 年前の 2005 年から両者は BRAf 変異 V600E を検出するための診断用 PCR (polymerase chain reaction ; 遺伝子増幅法) キットと臨床デバイスの開発を開始しており、2007 年には IDE (Investigational Device Exemption ; 臨床検査機器の新規申請) を行い、2008 年から臨床試験にエントリーする患者のスクリーニングを開始している。さらに 2009 年から 2010 年の間で実施された臨床試験第 2 相、第 3 相では本デバイスにて変異を有する患者を選択し、臨床試験を実施し、翌年 2011 年には FDA から承認を得ている[53]。この事例では、コンパニオン診断用デバイスの共同開発を開始して僅か 3 年で、実際の臨床試験の患者のスクリーニングを実施しており、さらにその 3 年後には薬剤の上市にまで至ったベストシナリオケースと考えられる。本ケースは、1. 癌の標的遺伝子

の変異を簡便かつ鋭敏な PCR 法で検出することが可能であり、2. その標的に対する特異性の高い阻害薬が存在し、3. その変異が疾患の原因のうち 90%以上を占めることから患者数もある程度確保できた、などの好条件であるものの、製薬企業と診断メーカーが早期に密なパートナーシップを取って、開発にあたったことが成功のカギであったと考察されている[55]。

#### b) コンパニオン診断薬と治療薬の早期共開発のメリット

本章の冒頭に記載したとおり、医薬品開発とコンパニオン診断薬を同時に開発する共開発モデル (図 2-5) は医薬品を開発する製薬企業や関連したステークホルダーにとってどの程度便益があるのだろうか? Agarwa らは実際の開発事例を引き合いに出して比較している (表 3-1 [55])。ここでは非小細胞性肺癌を適応症とした 3 種類の薬剤について、開発初期にコンパニオン診断薬を同時に開発した薬剤 (Xalkori (Pfizer)) と、開発後期—上市後にコンパニオン診断薬を開発した 2 薬剤 (Iressa(AstraZeneca)、Tarceva(OSI-Genentech)) について、開発コスト、臨床開発時の患者規模、承認までの期間を比較している。表 3-1 に示す通り、開発初期からコンパニオン診断薬を一緒に開発した Xalkori では、他の 2 剤に比べて開発コストを 2/3、臨床試験の規模を 1/3、承認までの期間を 1/3 から 1/4 にまで短縮できており、研究開発費、開発期間を大幅に縮小させることに成功している。また、この表にある Tarceva は、発売当初にはコンパニオン診断薬は存在せず、非小細胞性肺癌の治療薬としても 2-3 番手であったが、コンパニオン診断薬とのセットにすることで、ファーストライン医薬品 (第一選択薬) に指定され、結果的に売上が向上している。このように、たとえコンパニオン診断薬を開発後期から開発しても、トータルの売り上げ向上につながった例も存在する。

表3-1 コンパニオン診断薬の有無による開発期間、コスト、臨床開発規模の違い（非小細胞性肺癌の例）（adopted from [55]）

薬剤名、開発元	承認年月 (米国)	開発コスト (Xalkori を 100 とする)	臨床開発時 の患者数	臨床試験第 1 相か ら承認までの期間
Xalkori(Pfizer)	2011 年 8 月	100	960 人	1.8 年
Iressa(AstraZeneca)	2003 年 5 月	146	2850 人	7.0 年
Tarceva(OSI- Genentech)	2004 年 11 月	154	3110 人	5.3 年

### c) コンパニオン診断薬開発における外部連携の重要性についての定量研究

a)で示した事例や、b)に示した早期共開発のメリットに関する事例は、いずれもケーススタディーであり、早期の組織間における共同開発や外部リソースの活用が、コンパニオン診断薬、個別化医療の研究開発力にプラスの影響を与えるかどうかについて統計的な裏付けにはなっていない。より定量的、統計的な実証研究として、2015年に Mei Haruya らはコンパニオン診断薬と個別化医療医薬品開発において各製薬企業、診断薬企業のどのような Capability が成功要因につながっているかを定量的に研究しており、非常に興味深い[56]。

彼らは、1) 製薬企業の新薬開発力(New product development capability)、2) 診断薬-新薬(コンパニオン診断薬)における外部企業とのコラボレーション力(external CoDx capability)、3) 診断薬-新薬(コンパニオン診断薬)における社内開発力(internal CoDx capability)のいずれの要因が個別化医療医薬品開発の成功に影響を与え得るか、を SEM (Structural Equation Model : 共分散構造分析)を用いて解析した。具体的には 1. 新薬開発力は個別化医療医薬品開発に正の影響を示す、2. 新薬開発力は外部とのコンパニオン診断薬開発に正の影響を示す、3. 外部とのコンパニオン診断薬開発力は個別化医療医薬品開発に正の影響を示す、4. 新薬開発力は組織内部でのコンパニオン診断薬開発に正の影響を示す。

す、5. 組織内部でのコンパニオン診断薬開発力は個別化医療医薬品開発に正の影響を示す、6. 組織内部でのコンパニオン診断薬開発力は外部とのコンパニオン診断開発力に正の影響を示す、という 6 つの仮説に対して、15 社のグローバル製薬企業の個別化医療医薬品パイプライン数、医薬品の開発パイプライン数、上市済医薬品数、コンパニオン診断に関する契約数、社内における体外診断研究機関の有無、癌領域の開発パイプライン数を変数として SEM 分析を行い、上記の仮説の検証を行っている。その結果、製薬企業の新薬開発力が外部とのコンパニオン診断薬開発力に正の影響を示し、かつ組織内におけるコンパニオン診断薬開発よりも外部とのコラボレーションによるコンパニオン診断薬開発力が個別化医療医薬品開発力により重要であることを定量的に示している（図 3-2）。本研究は 2012 年単年での変数を用いた解析ではあるが、コンパニオン診断薬開発と個別化医療医薬品開発に外部連携が重要であることを定量的に示した最初の研究として非常に意義深い。

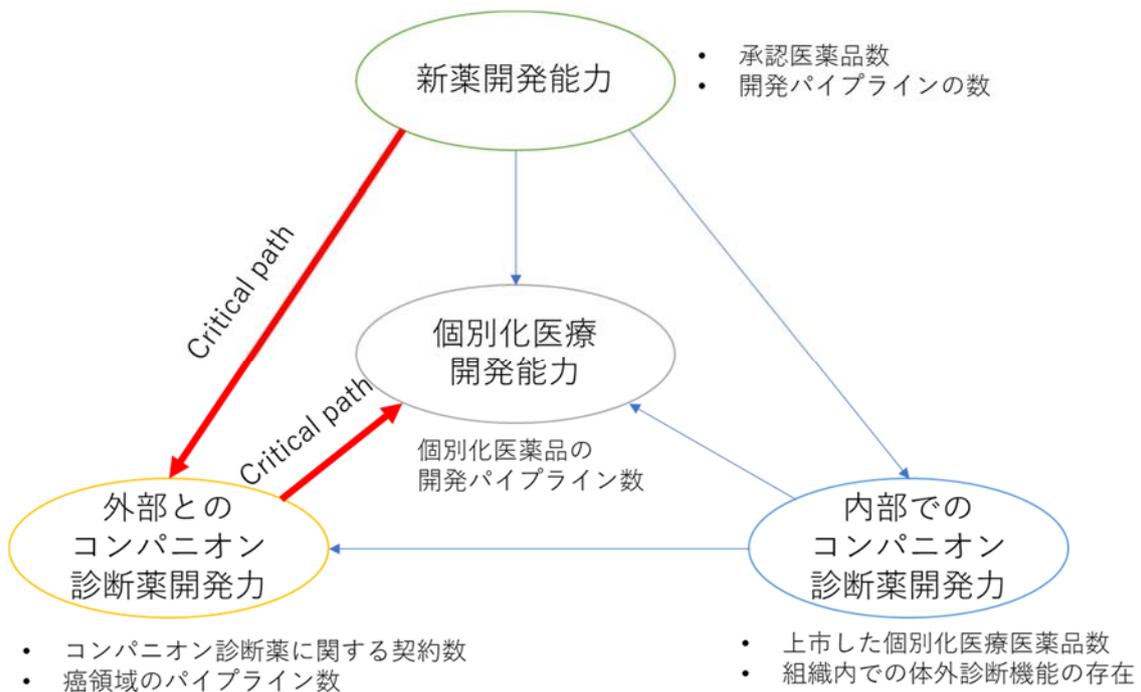


図 3-2 個別化医療の開発能力にかかわるクリティカルパス（[56]から一部改変して引用）

#### d) オープン・イノベーションの形 —バイオマーカー コンソーシアム

これまで述べたような個別の事例や定量的な解析結果からも、コンパニオン診断薬開発には製薬企業、診断薬開発企業、さらにはアカデミアとの開発早期での連携が重要であることが業界全体でも認知されてきており、コンパニオン診断薬開発のための新規バイオマーカーの発掘や、共同開発に向けたオープン・イノベーションの動きは近年特に活発になっている。その結果、組織間のコラボレーションを促進する施策として欧米を中心に公的機関、企業間のコラボレーションのためのファンディングが数多く設立されている。表3-2にEUと米国の代表的なファンディングサイトをまとめたが、このほかにもオランダでは Center for Translational Molecular Medicine や Biomarker Development Center が、英国では Precision Medicine Catapult や Stratified Medicine Scotland、米国では the Critical Path Initiative、Biomarkers Consortium、Precision Medicine Initiative などの基金、コンソーシアムが様々な研究機関のコラボレーションを下支えする形でインフラを形成している[57]。このようなコンソーシアムは各国で、また国家を跨ぐ形で様々な規模で存在するが、早期に診断薬開発企業、製薬企業、研究機関がパートナーシップを取り、共同開発に進めることが重要であることを間接的に示唆している。またこれらの動きは、基礎研究レベルにおいては一研究所、一企業での研究活動には限界があり、国家レベルで、さらにはワールドワイドに様々な知のネットワークを拡張させることで、研究を加速できるという期待がその背景にあると考えられる。また臨床応用の段階ではバイオバンクや臨床研究などの情報の共有化や製薬企業、診断メーカー、規制当局で合意を得たグローバルに標準化されたバイオマーカーの規格設定と、高品質で再現性の高いコンパニオン診断薬の早期開発につながることも期待できる。

具体的なケースとして、国家レベルではオランダにおける Health RI が好例で、個別化医療実現に向けた国民のバイオバンク管理、電子カルテ情報などの個人情報の一元管理と研究開発への応用を試みている。また国を跨いだ活動としては、EUにおける ECaDE

(Early Cancer Detection Europe)が挙げられる。EU加盟国の大学、慈善団体、公的研究機関が数多く関与し、有用なバイオマーカーの探索や癌の早期診断法の開発などを協力して進めている。一方、日本では、肺癌、大腸癌の遺伝子スクリーニングネットワークとして2013年に設立されたスクラムジャパンが日本初の大規模産学連携プロジェクトで、全国約200医療機関と10数社の製薬会社が参画している。

これらのコンソーシアム型のオープン・イノベーションのほかにもクラウド型のオープン・イノベーションを活用した事例も散見し始めている。先駆的な事例は2001年に立ち上げられたInnoCentiveで、出資者が抱える様々な課題に対して、解決策を広く求めるonline型のプラットフォームである[58]。このプラットフォームを用いて2006年にはPrize4life社がALS(筋萎縮性側索硬化症)のバイオマーカー探索を広く外部に求め、20か国以上1000を超える団体が参画し、2011年にはALSの進行をモニターする電気抵抗筋運動記録器の開発に至っている。別の事例としては製薬企業であるBayer社が主導するオープンイノベーションファンド(Grants4Target)[59, 60]で、本ファンドは新規の創薬ターゲットの発掘を目的として2009年に発足したが、全体案件のうち16%に相当する126件が個別化医療に関する研究プロジェクトである。

このように、近年では様々な形のオープン・イノベーションが個別化医療に関して進行しているが、具体的にどのような形で成果に繋がったかを定量的に解析した先行研究は未だ存在しないのが現状である。

表3-2 欧米における公的資金により形成されるバイオマーカー コンソーシアムの例

([57]から一部改変して引用)

Name	Location/participants	Disease Area
Innovative Medicines Initiative (IMI)	EU (PPP between EU Commission and EFPIA)	Broad indication coverage; such as type 2 diabetes (IMIDIA, SUMMIT, DIRECT), Alzheimer's disease (Pharma-Cog), Asthma (U-BIOPRED), Oncology (OncoTrack, Cancer-ID)
HORIZON2020	EU	Various programs; for example in breast cancer
Dutch Biomarker Development Center	Netherlands (PPP)	Chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes, Alzheimer's disease
EATRIS-ERIC	EU (several member states)	Cross-indication; focus on infrastructure for translational medicine
BBMRI-ERIC	EU (several member states)	Cross-indication; focus on infrastructure of biobanks and biomolecular resources
Biomarker Consortium	US (PPP between FDA, and industry, managed by FNIH)	Broad indication coverage
Biomarker, Imaging and Quality of Life Studies Funding Program	US (National Cancer Institute)	Cancer: biomarker, imaging and quality of life studies
Parkinson's Disease Biomarker Program	US (National Institute of Neurological Disorders and Stroke)	Parkinson's disease
Coalition Against Major Diseases (CAMD)	US (Critical Path Institute, PPP)	Alzheimer's disease and Parkinson's disease
Predictive Safety Testing Consortium	US (Critical Path Institute, PPP)	Cross-indication; focus on improving the current approach to drug safety testing

EFPIA, European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations; EU, European Union; FDA, Food and Drug Administration; FNIH, Foundation for the National Institutes of Health; PPP, public-private partnership

e) コンパニオン診断薬—新規概念の普及に向けた外部連携の例

これまでの項では、主にコンパニオン診断薬の研究開発におけるオープン・イノベーションの実例について述べてきたが、本項ではコンパニオン診断薬という新しい技術を普及するために、イノベーターである製薬企業がいかに関係ステークホルダーを巻き込んで、業界における認知度を上げ、規制当局に対して働きかけたか、を、乳癌治療薬で抗体医薬品である Herceptin とその開発企業 Roche の活動を例に紹介する[61]。

Herceptin はチロシンキナーゼの1つである HER2 に対する抗体医薬品であり、乳癌のうち、HER2 の発現の高い患者に対して著効を示す。1999年、スイスの大手製薬企業で

ある Roche は乳癌患者の HER2 の発現量を測定するコンパニオン診断とセットにしてイギリスでの認可を狙っていたが、当時はコンパニオン診断という概念が十分普及しておらず難航した。そこで Roche は HER2 検査技術センターに対する積極投資を行うだけでなく、癌領域における学会の KOL（キーオピニオンリーダー）や関連する多くの病院、大学を巻き込んで、コンパニオン診断薬という概念の普及に積極的に注力した。さらに、イギリスにおける Cancer networks や患者会、癌慈善団体、関連学会などとコラボレーションを行うことで、HER2 検査を行い、乳癌の早期診断、早期発見と Herceptin による治療介入の利便性、有用性を医師、患者に訴求することで、コンパニオン診断という概念を広く認知させるとともに、承認前に大きな市場を形成させることに成功した。その結果、Herceptin とそのコンパニオン診断薬の承認に向け EMA（ヨーロッパにおける医薬品審査機関）、NHS（イギリスの医薬品審査機関）、NICE（イギリスの保健収載決定機関）から早期にポジティブな回答が得られ、2006 年には Herceptin の承認とその後のコンパニオン診断薬に関するガイドライン制定につながった[61]。ここでは製薬企業である Roche だけではなく、コアになる病院の役割が非常に重要であり、医療サービスの提供だけではなく、新しい技術情報の発信源、マーケットの形成にも関わっていることが記されている[61]。

## 第4章. リサーチクエッション

以上のように、個別化医療医薬品の事業特性や組織論の観点から個別化医療医薬品開発には従来型の医薬品開発と同様に摺り合わせによる垂直統合型の組織が有利である[49-51]と考えられる一方で、多くの事例において、外部との連携による水平協業型の研究開発や臨床開発を採用していることが示されている[53, 55-57, 61]ことから、どちらが最適な組織構造であるかについての総合的な結論がでているとは言い難い。また、定量的な観点で個別化医療医薬品開発が従来型の医薬品開発と比較して、実際にどの程度の協業を行なっているか、またどのような形態の協業がより好まれて行なわれ、かつそれらがどのような形で成果創出に繋がっているのかについて、具体的な定量研究として実施された先行研究は存在しない。さらに、個別化医療医薬品以外の先進的な医薬品（抗体医薬品や遺伝子治療、細胞医療など）と個別化医療医薬品開発を長期的に比較した際に、特徴的な取引傾向が見られるのか、その取引をどのような組織が担っているのか、についても興味をもたれるところである。

そこで、以下に示すようなりサーチクエッションを立て、実データに基づく定量的、定性的な解析を実施した。

1. 個別化医療医薬品開発における組織間協業は従来型の医薬品開発よりもより活発に行われているか？
2. 個別化医療医薬品開発における組織間協業はどのように成果創出に関わっているのか？
3. 個別化医療医薬品開発における組織間協業の実態と長期的な観察から特徴的な取引傾向が見出せるか？
4. 個別化医療医薬品開発における組織間協業の実態と長期的な観察から特徴的な組織が見出せるか？

## 第5章. 個別化医療医薬品と従来型医薬品開発の取引比較 1

本章では、2016年現在までに上市した個別化医療医薬品を対象に、その開発に携わった企業や研究機関が実際にどのような外部取引を行なっているか、そしてその取引内容や取引数が従来型の医薬品と比べてどのような特徴があるかについて、医薬品および公開取引に関するデータベースを用いて検索し、統計的手法を用いて解析することで、比較、検討した。

### データ収集について

個別化医療医薬品は前章でも詳細に記載したとおり、癌を適応症とした薬剤が大半を占める[62, 63]ため、本章での解析に用いた上市済み医薬品は全て抗がん剤を対象とした。医薬品の選定にあたっては、米国 FDA (Food and Drug Administration : アメリカ食品医薬品局/ <https://www.fda.gov/>)、EMA (European Medicines Agency : 欧州医薬品庁/ <https://www.ema.europa.eu/>) および PMC (Personalized Medicine Coalition : 個別化医療医薬品連合 / <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/>) の各 website から検索を行い、23種類の抗がん剤としての個別化医療医薬品を抽出した(表5-1)。また、対象群として設定した、従来型の抗がん剤医薬品については米国 FDA が承認した抗がん剤のリストが公開されている website (Oncology center watch: <http://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approved-drugs/therapeutic-area/12/oncology/>) から 24 剤を抽出した(表5-2)。

表5-1 本章の解析で用いた個別化医療医薬品（抗がん剤）

Genetic name	Brand name	Originator	Launched year	Indication
Enasidenib	Indifa	Celgene	2017	AML
Midostaurin	Rydapt	Novartis	2017	AML
Venetoclax	Venclexta	Abbie	2016	CLL
Rucaparib camsylate	Rubraca	Pfizer	2016	ovarian carcinoma
Osimertinib	Tagrisso	Astrazeneca	2015	NSCLC
Olaparib	Lynparza	Astrazeneca	2014	ovarian, breast cancer
Lambrolizumab	Keytruda	Merck	2014	NSCLC
Ado-trastuzumab	Kadcyla	Genentech	2013	breast cancer
Trametinib dimethyl sulfoxide	Mekinist	JT	2013	melanoma, NSCLC
Dabrafenib mesylate	Tafinlar	Novartis	2013	melanoma, NSCLC
Lenalidomide	Revlimid	Celgene	2013	MM
Vemurafenib	Zelboraf	Plexxicon, Daiich sankyo	2011	melanoma
Crizotinib	Xalkori	Pfizer	2011	NSCLC
Panitumumab	Vectibix	Takeda amgen	2006	colon cancer
Erlotinib hydrochloride	Tarceva	Roche, Pfizer	2004	NSCLC
Cetuximab	Erbitux	Lilly	2003	colon cancer
Gefitinib	Iressa	Astrazeneca	2002	NSCLC
Fulvestrant	Faslodex	Astrazeneca	2002	breast cancer
Imatinib mesylate	Gleevec	Novartis	2001	CML, ALL
Trastuzumab	Herceptin	Genentech	1998	breast, gastric cancer
Rituximab	Rituxan	Genentech	1997	NHL, CLL
Letrozole	Femara	Novartis	1997	breast cancer
Anastrozole	Arimidex	Astrazeneca	1996	breast cancer

AML: 急性白血病、CLL: 慢性リンパ性白血病、NSCLC: 非小胞性肺がん、MM: 多発性骨髄腫

CML: 慢性骨髄性白血病、ALL: 急性リンパ性白血病、NHL: 非ホジキンリンパ腫、ovarian cancer: 卵巣がん、breast cancer: 乳がん、gastric cancer: 胃がん、melanoma: 皮膚がん、colon cancer: 大腸癌

表5-2 本章の解析で用いた非個別化医療医薬品（従来型医薬品）（抗がん剤）

Generic name	Brand name	Originator	Launched year	Indication
Durvalumab	Imfinzi	Astrazeneca	2017	NSCL
Ribociclib	Kisqali	Novartis	2017	Breast cancer
Olaratumab	Lartruvo	Lilly	2016	Sarcoma
Necitumumab	Portrazza	Lilly	2015	NSCL
Ixazomib	Ninlaro	Millenium	2015	MM
Sonidegib	Odomzo	Novartis	2015	BCC
Ramucirumab	Cyramza	Lilly	2014	Gastric cancer
Denosumab	Xgeva	Amgen	2013	Bone cancer
Obinutuzumab	Gazyva	Genentech	2013	CLL
Pomalidomide	Pomalyst	Celgene	2013	MM
Axitinib	Inlyta	Pfizer	2012	RCC
Paclitaxel	Abraxane	Celgene	2012	Breast cancer
Everolimus	Afinitor	Novartis	2011	Breast cancer, RCC
Peginterferon alfa2b	Sylatron	Merck	2011	Melanoma
Vandetanib	Caprelsa	Astrazeneca	2011	Thyroid cancer
Sunitinib	Sutent	Pfizer	2006	RCC
Pemetrexed	Alimta	Lilly	2004	NSCLC
Cinacalcet	Sensipar	Amgen	2004	Parathyroid cancer
Bevacizumab	Avastin	Genentech	2004	Colon cancer
Bortezomib	Velcade	Millenium	2003	MM
Zoledronic Acid	Zometa	Novartis	2001	MM
Capecitabine	Xeloda	Roche	1998	Breast cancer
Goserelin	Zoladex	Astrazeneca	1996	Prostate cancer
Gemcitabine HCl	Gemzar	Lilly	1996	Ovarian cancer

AML: 急性白血病、CLL: 慢性リンパ性白血病、NSCLC: 非小胞性肺がん、MM: 多発性骨髄腫

CML: 慢性骨髄性白血病、ALL: 急性リンパ性白血病、NHL: 非ホジキンリンパ腫、BCC: 基底細胞癌

(皮膚がん)、RCC: 腎細胞癌、ovarian cancer: 卵巣がん、breast cancer: 乳がん、gastric cancer: 胃が

ん、melanoma: 皮膚がん、colon cancer: 大腸癌、thyroid cancer: 甲状腺癌、parathyroid cancer: 副

甲状腺癌、prostate cancer: 前立腺がん、

各表には、それぞれの薬剤の一般名(generic name)、ブランド名(brand name)、販売元の企業名(Originator)、上市年(launched year)、適応症(Indication)を記載した。個別化医療薬品、従来型医薬品の各グループの薬剤における平均上市年は個別化医療医薬品で2008年、従来型医薬品で2009年と同等であり、かつ医薬品の種類(生物製剤もしくは低分子医薬品)についても、生物製剤が全体の数に占める割合がそれぞれ26%(個別化医療医薬品)、29%(従来型医薬品)と大差なく、また適応症もなるべく偏りがないように調整して選択した。

次に、それぞれの対象医薬品に関わる基本特許の数、開発に携わった組織(企業、研究機関、大学、病院を含む)の数、組織間取引の数を以下のデータベースを用いて収集した。各医薬品の基本特許の数と開発に携わった組織の数は特許データベース(パテントレンズ: patent lens; [www/lens.org/structured-search](http://www/lens.org/structured-search)) および医薬品データベース(EvaluatePharma: [www.evaluategroup.com/public/EvaluatePharma-Overview.aspx](http://www.evaluategroup.com/public/EvaluatePharma-Overview.aspx))を用いて検索した。また、情報公開している組織間取引数については取引情報に関するデータベースである Strategic transaction/deals ([www.Pharmamedtechbi.com/deals](http://www.Pharmamedtechbi.com/deals))を用いて収集した。データベース検索においては、医薬品の一般名、ブランド名、両方で検索を行い、内容について確認後、重複がある場合には除外し収集した。取引データベース(strategic transaction/deals)からは取引時期、取引の種類、関与した組織とともに、取引内容の詳細に関するテキスト情報を得ることができる。また取引データに関する実際の検索方法についての詳細な手順については Supplementary Figure 1 にて記載した。以下にデータの例を一部抜粋して記載する。

取引時期: 1-Feb-17

取引種類: Alliance/Trial Collaborations

取引内容:

Roche agrees to evaluate Tecentriq/Cabometyx combination with Exelixis "Roche

and Exelixis Inc. agreed to perform a Phase Ib dose escalation study on a combination of their drugs Tecentriq (atezolizumab) and Cabometyx (cabozantinib), respectively. The partners will evaluate the safety and tolerability of the therapy in locally advanced or metastatic solid tumors, including genitourinary cancers.

関与組織：Exelixis Inc.;Ipsen;Roche;Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.

各取引データについては、Microsoft Excel ファイルとしてダウンロードし、取引データベースについては、検索後、収集した取引内容に関するすべての要旨について、分類されている取引内容や組織に誤りがないかを確認した。データベースを用いた検索結果から、取引内容の種類について主に以下の3つに分類された。すなわち 1. 吸収合併 (Merger and Acquisition)、2. 投資(Financing)、3. 提携 (Alliance) である。さらに、1. 吸収合併には、買収 (Buyout)、完全吸収 (Full acquisition)、部分吸収 (Partial acquisition)、逆買収 (Reverse acquisition)、スピアウト (spin out)、子会社売却 (divestiture) に分類され、2.投資については、新規株式公開 (IPO)、追加株式募集 (FOPO)、私的投資 (private investment)、スピオフ (spin off) などに分類され、3.提携は研究開発ライセンス (R&D license)、商品化ライセンス(Market license)、共同商品化 (Co-marketing)、共同プロモーション (Co-promotion)、バイオテック間共同開発 (Intra-biotech deals)、試験的コラボレーション (Trial collaboration)、逆ライセンス (Reverse license)、技術交換 (Technology swap) に分類された。さらにコンパニオン診断薬に関する取引も別途収集した。投資には公的資金による投資は含まれていない。言葉の定義として、“個別化医療医薬品 (personalized medicine/ personalized drug) ”、“精密化医療医薬品 (precision medicine/ precision drug) ”、“コンパニオン診断薬 (Companion diagnostics) ” は同義であるため、以降では“個別化医療医薬品 (personalized medicine) ”に統一して記載する。

## データ解析について

### 1. 統計解析

解析対象として設定した上市後の個別化医療医薬品 23 薬剤、従来型医薬品 24 薬剤についてそれぞれの薬剤の開発に関連した総取引件数、社外提携数、研究開発ライセンス (R&D ライセンス) 数、商品化ライセンス (マーケットライセンス) 数、投資数、買収-合併(Merger and Acquisition : M&A)数について、1 薬剤あたりの平均取引数と標準偏差を算出し、記述統計に基づく有意差検定を行った。統計解析にはエクセル統計 2015 を使用し、web マニュアルに沿って解析を行なった。特に社外提携(Alliance)については内容が多岐に亘るため、細項目として研究開発ライセンス (R&D license)、商品化ライセンス (Market license)、共同商品化 (Co-marketing)、共同プロモーション (Co-promotion)、バイオテック間共同開発 (Intra-biotech deals)、試験的コラボレーション (Trial collaboration)、逆ライセンス (Reverse license)、技術交換 (Technology swap) に分けて、数量比較を行った。図 5-1 は、1 薬剤あたりの平均取引数とそのばらつき (標準偏差) を示したグラフである。上段は総取引、社外提携、投資、M&A、コンパニオン診断薬に関する取引数を示し、下段は社外提携の内訳に関する平均取引数を示している。図 5-1 に示すとおり、個別化医療医薬品に関連した取引内訳では、総取引数、社外提携、コンパニオン診断薬に関する取引において従来型のそれらと比べて有意に高く、また社外提携の中でも研究開発ライセンス、共同プロモーション、バイオテック間での提携、試験的コラボレーションで有意に高値を示した。

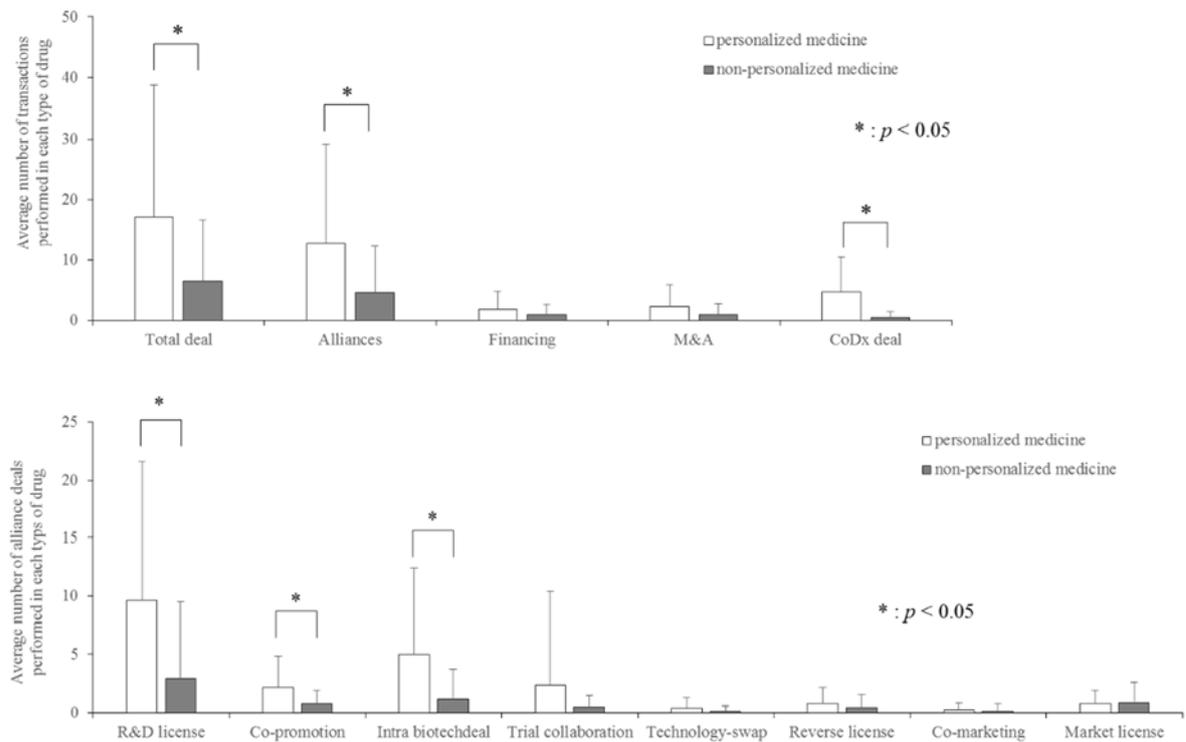


図5-1 1薬剤あたりの平均取引数

上段：総取引(Total deal)、社外提携(Alliances)、投資(Financing)、M&A(買収、合併)、コンパニオン診断薬に関する取引数(CoDX deal)、下段：社外提携の内訳に関する平均取引数(R&D license(研究開発ライセンス)、Co-promotion(共同プロモーション)、Intra Biotechdeal(バイオテック間取引)、Trial collaboration(試験的コラボ)、Technology swap(技術交換)、Reverse license(逆ライセンス)、co-marketing(共同マーケティング)、market license(商品化ライセンス)標準偏差をエラーバーとして表記) 白塗り：個別化医療医薬品に関する取引、灰色塗り：従来型医薬品に関する取引 \*はp値<0.05 (student-T test)

続いて、組織間取引に加えて、特許や開発企業の数も含めた形でどのような相関関係があるかについて、Pearsonの相関分析を行い、個別化医療医薬品と従来型医薬品で相関傾向にどのような違いがあるかを検証した。本解析にもエクセル統計2015を使用し、webマニュアルに沿って解析を行なった。組織間取引については社外提携、投資、M&Aに加えて、

研究開発に関するライセンス契約、商品化に関わるライセンス契約を変数に加えた。各変数に関する記述統計内容を表 5 - 3 に示す。

表 5 - 3 個別化医療薬品、従来型医薬品に関する取引数、開発組織数、特許数、契約数の

記述統計結果

上市個別化医療医薬品	平均	標準偏差
1. 総取引数	17.2	21.6
2. 基本特許数	111.9	111.2
3. 開発組織数	6.9	5.4
4. 提携数	12.8	16.4
5. 研究開発ライセンス数	9.6	12.0
6. 商品化ライセンス数	0.7	1.2
7. 投資数	1.8	3.0
8. M&A数	2.3	3.6
9. CoDx取引数	4.7	5.7
上市従来型医薬品	平均	標準偏差
1. 総取引数	6.5	10.3
2. 基本特許数	104.7	109.5
3. 開発組織数	7.0	4.1
4. 提携数	4.6	7.8
5. 研究開発ライセンス数	2.9	6.8
6. 商品化ライセンス数	0.8	1.8
7. 投資数	1.0	1.8
8. M&A数	1.0	1.9
9. CoDx取引数	0.5	1

さらに、これらの変数を用いてエクセル統計 2015 にて Pearson 相関分析を実施した結果を表 5 - 4 に示す。

表5-4 個別化医療薬品、従来型医薬品に関する取引数、開発組織数、特許数、契約数の相関分析結果

上市個別化医療医薬品	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. 総取引数	1.00								
2. 基本特許数	<i>0.41</i> *	1.00							
3. 開発組織数	<i>0.55</i> *	<i>0.77</i> *	1.00						
4. 提携数	<i>0.98</i> **	<i>0.4</i> *	<i>0.5</i> *	1.00					
5. 研究開発ライセンス数	<i>0.9</i> **	<i>0.52</i> *	<i>0.65</i> *	<i>0.84</i> **	1.00				
6. 商品化ライセンス数	<b>0.85</b> **	<i>0.46</i> *	<i>0.42</i> *	<b>0.88</b> **	<i>0.66</i> *	1.00			
7. 投資数	<b>0.87</b> **	<b>0.42</b> *	<i>0.68</i> *	<b>0.8</b> **	<b>0.87</b> **	<i>0.62</i> *	1.00		
8. M&A数	<i>0.84</i> **	<i>0.34</i>	<i>0.5</i> *	<i>0.75</i> *	<i>0.91</i> **	<i>0.63</i> *	<b>0.81</b> **	1.00	
9. CoDx取引数	<i>0.62</i> *	<i>0.66</i> *	<i>0.43</i> *	<i>0.6</i> *	<i>0.73</i> *	<i>0.6</i> *	<i>0.49</i> *	<i>0.6</i> *	1.00

上市従来型医薬品	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. 総取引数	1.00								
2. 基本特許数	<i>0.48</i> *	1.00							
3. 開発組織数	<i>0.66</i> *	<i>0.82</i> **	1.00						
4. 提携数	<i>0.98</i> **	<i>0.35</i>	<i>0.6</i> *	1.00					
5. 研究開発ライセンス数	<i>0.96</i> **	<i>0.41</i> *	<i>0.62</i> *	<i>0.95</i> **	1.00				
6. 商品化ライセンス数	<b>0.5</b> *	<i>0.10</i>	<i>0.25</i>	<b>0.54</b> *	<i>0.29</i>	1.00			
7. 投資数	<b>0.58</b> *	<b>0.80</b> **	<i>0.59</i> *	<b>0.45</b> *	<b>0.56</b> *	<i>-0.02</i>	1.00		
8. M&A数	<i>0.88</i> **	<i>0.42</i> *	<i>0.62</i> *	<i>0.83</i> **	<i>0.79</i> *	<i>0.49</i> *	<b>0.42</b> *	1.00	
9. CoDx取引数	<i>0.76</i> *	<i>0.61</i> *	<i>0.66</i> *	<i>0.7</i> *	<i>0.86</i> **	<i>-0.08</i>	<i>0.75</i> *	<i>0.58</i> *	1.00

相関係数について：0.4-0.8 に\*印、>0.8 に\*\*印をつけた。italic 表記以外の数値は全て有意な値(p<0.05)であり、太字表記は個別化医療、従来型医療のそれぞれの相関係数をフィッシャーZ変換後に有意差検定を行い、有意差(p<0.05)のあった相関係数である。ヘッダー数値 1~9 はそれぞれ 1. 総取引数、2. 基本特許数、3. 開発組織数、4. 提携数、5. 研究開発ライセンス数、6. 商品化ライセンス数、7. 投資数、8. M&A 数、9. CoDx 取引数に対応する。

個別化医療医薬品、および従来型医薬品のそれぞれの相関係数について、エクセル統計 2015 を用いて有意差検定を行なった結果、表 5-4 中に示す *italic* 体の相関係数（個別化医療医薬品：2.基本特許数 vs 4.提携数、1.総取引数 vs 2.基本特許数、2.基本特許数 vs 8.M&A 数、従来型医薬品：2.基本特許数 vs 4.提携数、2.基本特許数 vs 6.商品化ライセンス数、6.商品化ライセンス数 vs 7.投資数、6.商品化ライセンス数 vs 9.コンパニオン診断薬関連契約数）以外は有意な相関係数であることが示された。図中では、相関係数 0.4 以上のものをやや強い相関として\*印を、相関係数 0.8 以上のものを強い相関として\*\*印を付与した。両者の傾向は概ね類似しており、特に、それぞれの種類の取引数（提携数、研究開発ライセンス数、商品化ライセンス数、投資数、M&A 数）は互いに正に強く相関していた。そこで、個別化医療医薬品の各変数の相関と従来型医薬品の各変数の相関の違いを見出すために、相関係数間の差における有意差検定を行なった。独立した 2 標本間の相関係数の比較は、フィッシャーの Z 変換を行なうことで正規分布に近似させることで比較が可能である [64, 65]。住田ら [64] を参考に、相関係数を Z 値に変換して、エクセル統計 2015 にて有意差を検定した結果、表中で太字表記した相関係数について両者で有意差がある、という結果となった。すなわち、個別化医療医薬品における商品化ライセンス数および投資数と他の取引数（総取引数、提携数、研究開発ライセンス数、M&A 数）との相関の強度が従来型医薬品のそれよりも有意に高いことが明らかとなった。

特に商品化ライセンスは直接商品に繋がる可能性のある取引であるため、成果創出の指標となると考えられるため、商品化ライセンスは何によって説明できるか、その説明変数を探るべく、表 5-3 で示した変数を用いて、統計解析ソフト IBM SPSS Statistics にて重回帰分析を行った。変数の設定と最適化には Stepwise 法を用いて、より少ない変数で説明力をなるべく高くできるような形で出力させた。結果を表 5-5 に示すが、個別化医療医薬品においては社外提携数が最も寄与が大きく、商品化ライセンス数 =  $-0.092 + 0.858x$  (社外提携数) で 74% を説明できることが示された ( $R^2=0.74$ )。一方の従来型医薬品において

も同様に社外提携数によって説明が可能であるものの、説明力としては 29%と低いことが示された ( $R^2=0.29$ )。以上の一連の解析から、すでに上市している個別化医療医薬品では従来型医薬品と比べてより多くの社外取引が実行されていることが明らかになり、かつ商品化に関連した商品化ライセンスの数や投資の数が他の取引とより強く相関している点、積極的な提携が商品化ライセンスの創生に繋がっている点を示された。

表 5-5 個別化医療医薬品、従来型医薬品の商品化ライセンスに対する重回帰分析

個別化医療 医薬品	標準化されていない係数		標準化係数	t 値	有意確率	共線性の統計量	
	B	標準誤差	ベータ			許容度	V F
定数	-.091	.156	-	-.579	.569	-	-
Alliances	.066	.009	.858	7.485	.000	1.000	1.000

従来型医薬品	標準化されていない係数		標準化係数	t 値	有意確率	共線性の統計量	
	B	標準誤差	ベータ			許容度	V F
定数	.219	.391	-	.582	.858	-	-
Alliances	.126	.043	.540	2.938	.008	1.000	1.000

個別化医療医薬品 : [F (1, 21) = 56.0, P < 0.000 with an  $R^2$  of 0.74, R of 0.86]

従来型医薬品 : [F (1, 22) = 8.6, P = 0.008 with an  $R^2$  of 0.29, R of 0.54]

## 第6章. 個別化医療医薬品と従来型医薬品開発の取引比較2

前章では、数量的な観点で、上市済みの個別化医療医薬品と従来型医薬品の取引について統計解析に基づく比較解析を行なったが、本章では取引内容に焦点を当てて、1. テキストマイニングによる共起ネットワーク解析と、2. 共起ネットワーク解析の結果から得られた媒介中心性の高いキーワードと取引種類との対応分析を行うことで、質的な比較検証を行なうとともに、3. 上市済みの個別化医療医薬品における各事例について経時的にどのような取引が行なわれていたかについて精緻化し検討した。

### 1. テキストマイニング

前章で検証した上市済みの個別化医療医薬品、従来型医薬品に関する取引内容からテキストマイニングソフトである KH Coder 3(<http://kncoder.net/dl3.html>)を用いて解析した。KH Coder は社会科学におけるテキストマイニングソフトとしては 2018 年 10 月現在で 2000 件以上の論文に採用されており、医療、ヘルスケア分野の研究にも広く活用されている[66-68]。今回、開発者の樋口[68]やそれはヘルスケア分野に応用した田中[69]らの手法をベースに解析を行なった。

前章の事例で示したように使用した取引データベースでは取引内容に関するプレスリリースの要旨を抽出することが可能である。そこで、前処理として各取引のプレスリリース内容に基づくテキスト情報から自動的にワードを取り出し、頻出語を確認した。解析対象とした取引の種類および件数について表 6-1 に、個別化、従来型医薬品で出現した頻出上位 20 位を表 6-2 に示した。解析方法の詳細な手順については Supplementary Figure 2 に記載した。

表6-1 各組織間取引件数の集計表

	個別化医療医薬品 開発に関する取引数	従来型医療医薬品 開発に関する取引数
吸収合併	52	23
投資	42	23
提携	294	111
研究開発ライセンス	221	69
商品化ライセンス	17	19
共同商品化	6	3
共同プロモーション	49	18
バイオテック間共同開発	114	27
試験的コラボレーション	54	12
逆ライセンス	18	11
技術交換	9	3
総取引数	876	319

表 6-2 各医薬品開発の取引内容における頻出ワード トップ 25

	個別化医療医薬品開発の取引における頻出ワード		従来型医薬品開発の取引における頻出ワード	
1	Cancer	415	Cancer	94
2	Phase	299	Phase	75
3	Rights	298	Development	71
4	Development	283	Drug	62
5	Roche	216	Rights	57
6	Drug	197	Sales	51
7	Cell	174	Cell	46
8	licensed	162	Amgen	40
9	Exclusive	161	Roche	40
10	Company	155	Company	39
11	Patients	143	US	37
12	Sales	143	Patients	32
13	Novartis	140	Exclusive	31
14	inhibitor	138	clinical	30
15	Genentech	128	develop	28
16	breast	127	Deal	27
17	Deal	125	licensed	27
18	US	111	multiple	26
19	Oncology	107	Pharmaceuticals	26
20	Clinical	106	lung	25
21	Combination	105	treatment	25
22	Antibody	104	inhibitor	24
23	Amgen	103	Novartis	24
24	Diagnostic	103	Oncology	24
25	lung	93	Antibody	23

次に、これらの情報を元に、KH coder 3 を用いて共起ネットワーク図（出現パターンの類似したワード、すなわち共起度の程度の強いワードを結んだネットワーク図）の作製を試みた。表 6-2 に示すとおり、取引内容についてテキスト情報からのワードの出現頻度を単純に比較してみると、トップ 25 位までは特定の臓器 (breast, lung) や企業名 (Genentech) 以外はほとんど共通しており明確な差はみられなかった。一方で、取引数量については、個別化医療医薬品開発の取引数は、いずれの種類においても従来型医薬品開発のそれに比べて高く、総取引数で比較すると 3 倍程度の隔たりがあった。これは、前章での取引数の数量

比較の結果を反映しており、個別化医療医薬品開発では多くの取引がなされていることを裏付ける結果といえよう。一方で、共起ネットワーク図の作図にあたっては、取引件数の隔たりによるバイアスを解消するため最小出現数を個別化医療では 75、従来型では 25 に設定し、共起関係の絞りこみにおいては描画数をともに最大 35 までに設定して解析を行なった。個別化医療医薬品に関する取引情報の共起ネットワーク図を図 6-1 に、従来型のそれを図 6-2 に掲載した。強い共起関係ほど語 (node) 間を結ぶ線はより実線で表記され、この線の数が多い node ほど媒介中心性 (ネットワーク構造の中でどの程度中心的な役割を果たしているかを示す) が高いワードであることを示している。また、出現数の多い語ほどより大きい円で描画されている。さらに、共起性の高い部分 (クラスター) ごとに色分けで表示している。

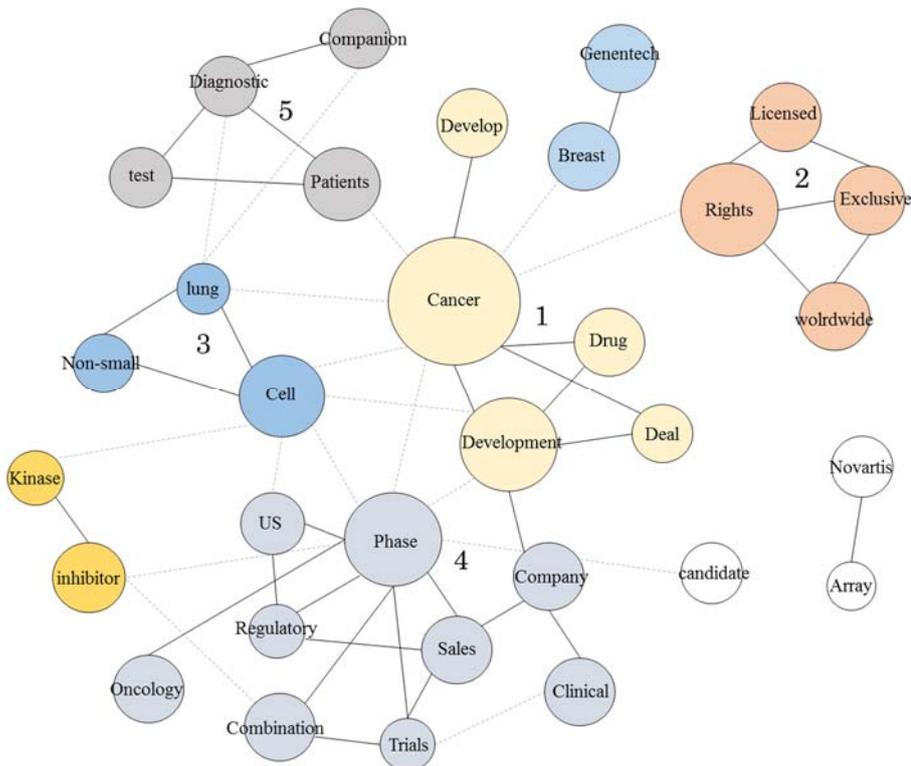


図 6-1 個別化医療医薬品開発に関する取引情報の共起ネットワーク

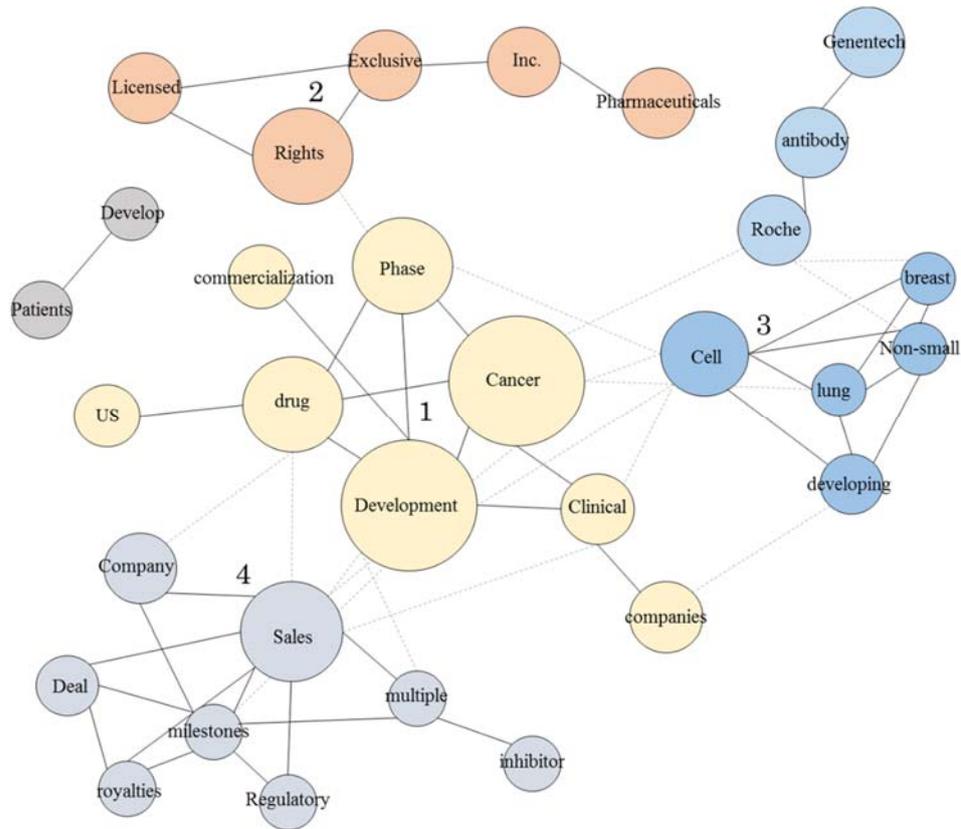


図6-2 従来型医薬品開発に関する取引情報の共起ネットワーク

図6-1、6-2に示すとおり、両図ともに、共通して3つのクラスターが確認された。すなわち1.抗がん剤の開発(“Cancer” - “Drug” - “Development”)に関わるクラスター、2.権利、ライセンス(“rights” - “exclusive” - “licenses”)に関するクラスター、3. 非小胞性肺がん(“non-small” - “lung” - “cancer”)のクラスターである。一方で、個別化医療医薬品開発では4. 臨床試験に関するクラスター(“Phase” - “Trial” - “Regulatory” - “Sales”)が確認されたのに対して、対応する従来型医薬品開発においては売り上げ、マイルストーン報酬に関するクラスター(“Sales” - “milestones” - “deals” - “royalties”)が確認された。さらに、個別化医療医薬品開発にのみ存在する集団としてコンパニオン診断薬に関するクラスター5(“Diagnostic” - “Companion” - “Patients” - “Test”)があり、従来型医薬品のネットワーク中には存在しなかった。

これらの結果から、単純にワードの頻出度合いだけでは、個別化医療医薬品、従来型医

薬品の取引内容に差がみられなかった（表6-2）が、共起ネットワークのクラスターを比較すると、両者において明確な違いを確認することができた（図6-1, 2）。個別化医療医薬品関連の共起ネットワークでは従来型医薬品関連にはみられないクラスターとしてコンパニオン診断薬に関するクラスター5が存在しており、これは診断薬開発について外部との取引を積極的に行っていることが強く示唆している。さらに個別化医療医薬品では臨床試験に関する共起ネットワーク（クラスター4）が見られたが、従来型医薬品ではそのようなクラスターは存在せず、代わりにライセンスにおけるマイルストーンやロイヤリティーに関するネットワーク（クラスター4）が見られた。このことから個別化医療医薬品においては臨床開発に関わる取引が特に活発に行なわれていたことが示唆される。またその一方で、両者に共通するクラスターも存在した。クラスター1、2は、本研究の解析対象が、抗がん剤の開発の取引内容を扱っているためそれらのキーワードが両方でクラスターを形成することは妥当といえる。同様に共通の非小胞性肺がんのクラスターが両方で出現したことは興味深い。非小胞性肺がんに対する薬剤は50剤近く上市しており[70]、今回の解析対象とした47薬剤のうち14剤が当該疾患の適応症であるため、このような結果になったと推察される。

## 2. 対応分析

次に、前段で示した共起ネットワーク図において、個別化、従来型に共通で、特に媒介中心性の高い7つのワード“Development”、“Phase”、“rights”、“Sale”、“Cell”、“Diagnostic”、“Patient”について、それぞれがどのような取引種類に属するかについて対応分析を行い、個別化医療医薬品と従来型医薬品とで比較検証することで、キーワードの属性の違いについて考察できないかと考えた。すなわち、前段で記載した取引種類（社外提携数、投資数、買収-合併数、特に社外提携については細項目として研究開発ライセンス、商品化ライセンス、共同商品化、共同プロモーション、バイオテック間共同開発、試験的コラボレーション、

逆ライセンス、技術交換) の中に上記の7つのワードがどの程度出現するかについてクロス集計表を作成し、それぞれについて対応分析を実施した。対応分析にはエクセル統計2015を用い、“Cancer”および“Drug”は媒介中心性は高いものの、解析対象がそもそも抗がん剤であることから除外した。個別化医療医薬品、従来型医療医薬品における媒介中心性の高いキーワードと取引項目に関する対応分析結果をそれぞれ図6-3、図6-4に示す。

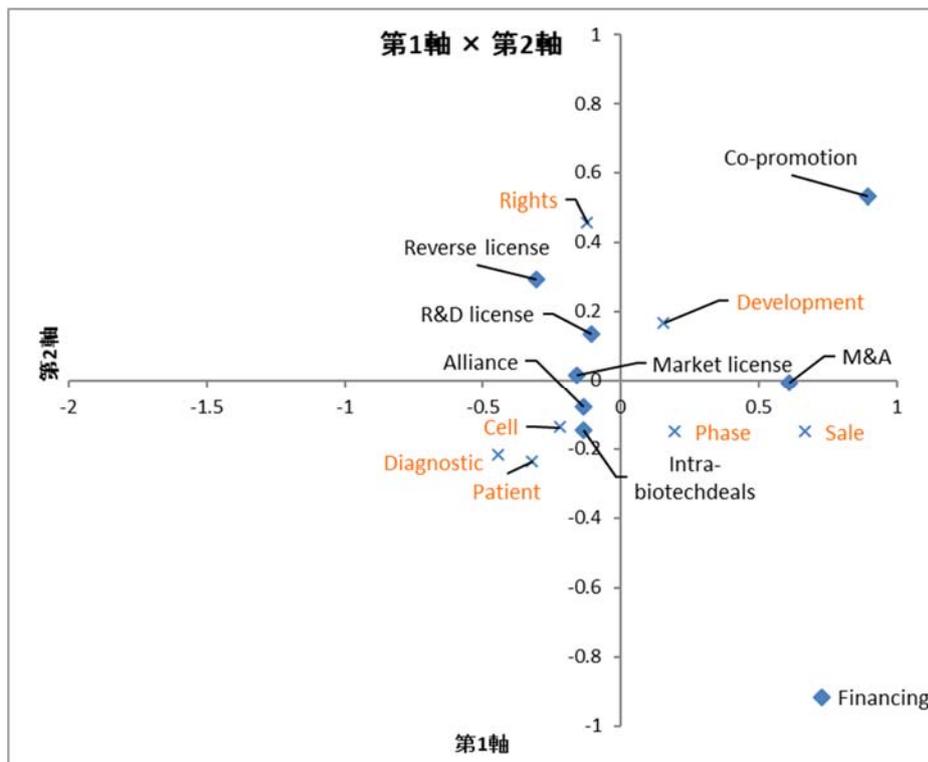


図6-3 個別化医療医薬品におけるキーワードと取引項目の対応分析

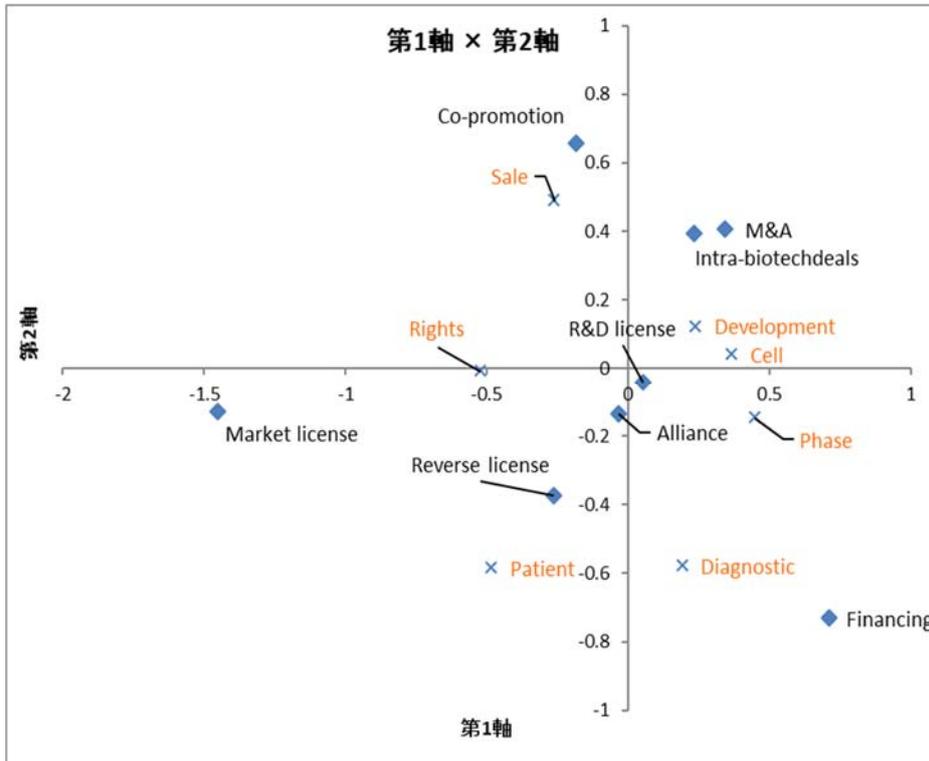


図6-4 従来型医療医薬品のキーワードと取引項目の対応分析

(図6-3, 4 青菱形黒字表記: 取引種類、青×赤字表記: 媒介中心性の高いキーワード)

図6-3、4に示すとおり、両者の対応分布図はともに類似した分布傾向を示していたものの、いくつかの相違点が観察された。両者ともに、提携 (Alliance) や研究開発ライセンス (R&D license)、バイオテック間提携 (Intra-biotech deals)、商品化ライセンス (Market license) の近傍には臨床開発に関するキーワード“Development”、“Phase”が存在していたが、個別化医療医薬品開発 (図6-3) にのみ患者と診断に関するキーワード“Diagnostic”、“Patient”がそれらに隣接する形でクラスター化していた。一方の従来型医薬品開発では、提携に関する取引と臨床開発や患者、診断のキーワードは分散しており、特に商品化に関するライセンス (Market license) の近傍にはいずれのキーワードも存在していなかった。以上の結果から、共起ネットワーク分析と同様に個別化医療医薬品においてのみ、“患者”や“診断”に関するワードが社外提携と近接しており、診断薬に関する社外提携を積極的に展開

していることが推察できた。

### 3. 上市済み個別化医療医薬品事例における経時的取引の精緻化検証

続いて、前節までに収集した 23 種類の個別化医療医薬品に関する社外取引のテキスト内容を用いて、本節では各上市医薬品においてどのような取引イベントが経時的に取られているかを詳細に観察することで、時系列における組織間取引の特徴を捉えることができないかを検証した。解析対象は、前節の解析で対象とした個別化医療医薬品の取引内容、取引種類、取引イベントが起きた時期（年度）を収集しているため、これらを対象とした。解析手順としては、それらの情報を元に各薬剤について取引種類ごとに時系列に取引イベントを並べる作業を行なった。取引種類としては、前節で収集した取引内容を個別に解説し、特に件数が多い研究開発ライセンス契約(R&D license)、共同プロモーション契約 / 試験的コラボレーション契約 (Co-promotion/trial collaboration) のほかに、商品化ライセンス (Market license)、投資(Finanicng)、M&A、さらに取引内容からその薬剤の適応症拡大や併用薬での効果検証に関する取引(Combo/additional indication)、臨床試験(Deals with clinical trial)が発生した取引、コンパニオン診断薬に関する取引 (CoDx deal) について項目を分けて収集し、イベントの時系列ごとに列挙した。たとえば、Imclone 社（米国ニュージャージー州に本社を置く 1984 年創業のバイオテック：現在はイーライリリーの子会社）の開発した抗体医薬品 **Erbixux**（一般名：セキシスマブ）を例に以下に記載する。**Erbixux** は第 2 章(表 2 - 3)でも事例として示した代表的な個別化医療医薬品であり、大腸癌を適応症とした抗がん剤である。**Erbixux** は 2003 年に米国で上市したが、その 5 年前の 1998 年にメルク社に米国以外での共同開発権を与え、2000 年には診断企業である **Dako** 社とコンパニオン診断薬の開発をスタート、2001 年に **BMS** 社に米国、カナダ、日本での共同開発を開始すると同時に、別のコンパニオン診断企業 **ChromaVision** と共同開発を開始している。2003 年の上市後にも 2005 年、2008 年、2009 年、2011 年にそれぞれ **Genomic Health**

社、Monogram Bioscience 社、DxS 社、Qiagen 社などともコンパニオン診断に関する共同開発を行っている。また併用薬による臨床効果の上乗せを狙った共同臨床開発契約を Introgen 社(2006 年)、Array BioPharma 社 (2016 年) と結んでいる。その過程で 2005 年には Genentech から抗体技術に関する研究開発ライセンスの導入、2007 年に Repligen 社に一部関連技術のライセンスアウトを、2008 年には Bristol-Myers Squibb(BMS)社による買収の話があったが決裂し、その直後にイーライリリー社に買収された。これを表にまとめると表 6-3 の Type 1 のように示される。同様な解析を他の医薬品においても行なったところ、大きく 4 つのタイプに分類されることが分かった。Erbix の例で示した Type 1 は、医薬品の上市前からコンパニオン診断薬の共同開発を開始しているケースであり、Erbix 以外にも Zelboraf, Tafenlar, Midostaurin, Tagrisso, Xalkori, Lynparza, Revlimid の計 8 剤がこのタイプに属することが分かった。Type 2 は医薬品の上市前に外部との共同開発は実施しているものの、その薬剤の研究開発に限定されており、コンパニオン診断薬の開発は上市後から共同開発をしている例である。Type 2 の代表例として表 6-3 には OSI ファーマシューティカル社 (米国ニューヨーク州に本社を置く 1983 年創業のバイオテック : 現在はアステラス製薬の子会社) の Tarceva (非小細胞性肺癌) を取り上げている。こちらの例では 2004 年の上市前からスイスロシュ社と薬剤の臨床共同開発や開発に必要な複数の投資を外部から受けており、上市後からより積極的に診断薬企業や製薬企業と併用薬や適応症拡大のための共同開発、コンパニオン診断薬の共同開発を実施している。Type 2 に属する薬剤は Tarceva 以外に、Idhifa, Mekinist, Venetoclax, Vectibix, Rubraca, Kadcyla を含む 7 薬剤であった。続いて Type 3 は上市前までは外部との共同開発やコラボレーションはせず、自社開発を行い、上市後からコンパニオン診断薬の共同開発を行っている例である。代表例として Novartis 社 (スイスの国際的大手製薬企業) が開発した Gleevec の事例を記載しているが、これ以外に Herceptin, Rituxan, Iressa などが Type 3 に属していた。最後のケースである Type 4 はメルク社 (ドイツの国際的大手製薬企業) が開発した免疫チェッ

クポイント阻害剤である Keyruda の 1 剤のみであった。このケースは 2014 年の上市までは外部との取引は一切公表されていないが、上市を皮切りに非常に多くの数（年間 5～20 件）の試験的コラボレーションを行っている。内容については適応症拡大、併用薬検討、外部導出試験、コンパニオン診断薬など多岐に亘る。以上をまとめると、調査した 23 剤のうち、Type 1 に属する薬剤は 8 剤、Type 2 に属する薬剤は 7 剤、Type 3 は 4 剤、Type 4 は 1 剤で、残りの 3 剤は取引数が自体が少なく、分類ができなかった。

以上の解析から、調査により分類できた 20 種類の薬剤のうち 75%にあたる 15 薬剤が上市前からその薬剤そのもの、もしくは付随したコンパニオン診断薬の共同開発を外部組織と共同で実施している状況が明らかとなった。特にこの傾向はバイオテック企業に多い傾向も明らかとなった。Type 1 および Type 2 の代表例として例示した Imclose 社と OSI pharma 社は、それぞれの薬剤開発を通じて、多くのベンチャーキャピタルから資金調達に成功し、かつ最終的には大手製薬企業（それぞれイーライリリー、アステラス）に買収されており、これも製薬企業における新薬の製品化以外の成果の 1 つと考えられる。また上市後から診断薬の共同開発をスタートさせた Type 3 型の医薬品(Herceptin, Gleeve, Iressa など)は 2000 年代初期に上市された薬剤ばかりであり、当時まだコンパニオン診断薬や個別化医療医薬品の概念が確立していなかったことも、この傾向の要因になっていると推測される。しかしながら、そのような時代背景でも上市後から診断薬の共同研究を外部と実施している様子が見受けられた。これらの薬剤は上市後に疾患の原因遺伝子、分子の検出方法が確立することでコンパニオン診断薬が開発され、その結果、薬剤の効果の予測が事前に予測できるようになったと考えられる。

本章および前章では、個別化医療医薬品の開発における組織間取引の特徴を従来型医薬品との比較研究により明らかにすることを目的とした。本章での検証で見出した知見は、個別化医療医薬品の価値最大化に必要なコンパニオン診断薬の開発について外部と積極的

に取引していることが顕在化したとともに、加納ら[55]が先行研究で示した“新薬開発能力と診断薬開発における外部連携力が個別化医療の開発能力に大きく影響する”という知見を、具体的な取引数と取引内容に基づく定量的かつ定性的な側面から裏付けることができたと考えられる。さらに、それらの取引は商品化に関するライセンスや新たな投資、企業の獲得などのアウトプットに繋がっていることも示唆された。また多くの上市済み医薬品において、基礎研究に限らず、臨床試験においても外部組織を積極的に活用することが明らかとなった。次章では、上市済み医薬品に限らず、研究開発品、開発初期の含めた組織間取引について時系列変化を追い、他の医薬品との比較を行なうことで、より包括的な解析を行なった。

表6-3 タイプ別 経時的取引分析

Type 1: Co-development of CoDx before launched (Erbitux, Zelboraf, Tafinlar, Midostaurin, Tagrisso, Xalkori, Lynparza, Revlimid)

Drug name: Erbitux, Originator: Imclone

year of deal	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Launched																			
R&D license																			
Market license																			
Copromotion/trial collaboration																			
CoDx deal																			
Combo/additional indication																			
Deals w/ clinical trial																			
Financing																			
M&A																			

Type 2: Co-development/funding of drug development before launched (Tarceva, Idhifa, Mekinist, Venetoclax, Vectibix, Rubraca, Kadcyca)

Drug name: Tarceva, Originator: OSI pharma

year of deal	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Launched																			
R&D license																			
Market license																			
Copromotion/trial collaboration																			
CDX deals																			
Combo+add indication																			
including w/ clinical trial																			
Financing																			
M&A																			

各薬剤について取引種類ごとに時系列に取引イベントを並べている。取引種類：研究開発ライセンス契約(R&D license)、商品化ライセンス (market license) 共同プロモーション契約 / 試験的コラボレーション契約 (Co-promotion/trial collaboration)、投資(financing)、M&A、適応症拡大や併用薬での効果検証に関する取引(Combo/additional indication)、臨床試験(Deals with clinical trial)が発生した取引、コンパニオン診断薬に関する取引 (CoDx deal) について事例が発生したケースを色づけ。薄い青 (年間 1-4 件)、青 (年間 5-9 件)、濃い青 (年間 10 件以上)。黄色 (上市年)

表6-3 タイプ別 経時的取引分析 続き

Type 3: Co-development of CoDx after launched (Gleevec, Herceptin, Rituxan and Iressa)

Drug name: Gleevec, Originator: Novartis

year of deal	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Launched																			
R&D license																			
Market license																			
Copromotion/trial collaboration																			
CDX deals																			
Combo+add indication																			
Deals w/ clinical trial																			
Financing																			
M&A																			

Type 4: Trial collaboration of combination therapy with other drugs after launched (Keytruda)

Drug name: Keytruda, Originator: Merck

year of deal	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Launched																			
R&D license																			
Market license																			
Copromotion/trial collaboration																			
CDX deals																			
Combo / additional indication																			
Deals w/ clinical trial																			
Financing																			
M&A																			

各薬剤について取引種類ごとに時系列に取引イベントを並べている。取引種類：研究開発ライセンス契約(R&D license)、商品化ライセンス (market license) 共同プロモーション契約 / 試験的コラボレーション契約 (Co-promotion/trial collaboration)、投資(financing)、M&A、適応症拡大や併用薬での効果検証に関する取引(Combo/additional indication)、臨床試験(Deals with clinical trial)が発生した取引、コンパニオン診断薬に関する取引 (CoDx deal) について事例が発生したケースを色づけ。薄い青 (年間 1-4 件)、青 (年間 5-9 件)、濃い青 (年間 10 件以上)。黄色 (上市年)

## 第7章. 個別化医療医薬品開発に関する取引の経時的解析と定量分析

前章では、実際に世の中に上市された医薬品を対象に、関連した取引数、取引内容に着目して多面的な定量、定性解析を行った。製薬企業における研究開発の最終的な成果を医薬品の上市と捉えれば、上市した医薬品を研究対象にすることで、成功事例に焦点をあて、どのような取引が企業の成果につながるかを理解することが可能である一方で、現在進行中の組織間取引のダイナミクス、過去と現在の比較、成功例、失敗例も含めた形で包括的に組織間取引を俯瞰するには限界がある。

そこで本章では、さらにその対象を広げて、上市前の医薬品、診断薬、研究開発段階の医薬品や診断薬、関連する周辺技術を含めてどのような組織間取引が行われているか、を包括的に俯瞰し、時系列データを元に経時的にモニターすることで、個別化医療医薬品開発における組織間取引の傾向を見出すことを目的とした。また、個別化医療医薬品と同様な先進的医薬品（抗体医薬品、遺伝子、細胞治療）との比較検討を行うことで、その特徴を捉えることができないかと考えた。

そこで、前章、前々章と同様に取引データベース ([Strategic transaction/deals \(www.Pharmamedtechbi.com/deals\)](http://www.Pharmamedtechbi.com/deals)) を用いて、個別化医療医薬品に関連した取引データの収集を行った。データベースにアクセスし、キーワード検索をする際には、“個別化医療医薬品 (personalized medicine/ personalized drug)”、“精密化医療医薬品 (precision medicine/ precision drug)”、“コンパニオン診断薬 (Companion diagnostics)” を用いた。また検索結果に重複がある場合には、極力重複を除く形で収集した。これらの用語はそれぞれ同義であるため、以降の文章では“個別化医療医薬品 (personalized medicine)” に統一して記載する。

まず、初めに取引データベースである **Strategic transaction/deals**

([www.Pharmamedtechbi.com/deals](http://www.Pharmamedtechbi.com/deals))を用いて、1991年から2016年までの期間で登録されている組織間取引内容について、上記のキーワード検索を行い、年次ごとに取引数のプロットを行った。解析手順の詳細については **Supplementary Figure 1** を参照。前章、前々章と同様に、収集した取引内容に関する内容について、分類されている取引内容や組織に誤りがないかを確認した。データベースを用いた検索結果から、取引内容の種類について主に以下の3つに分類された。1. 吸収合併 (Merger and Acquisition)、2. 投資(Financing)、3. 提携 (Alliance)。さらに、1. 吸収合併 (Merger and Acquisition) には、買収 (Buyout)、完全吸収 (Full acquisition)、部分吸収 (Partial acquisition)、逆買収 (Reverse acquisition)、スピアウト (spin out)、子会社売却 (divestiture) に分類され、2.投資(Financing)については、新規株式公開 (IPO)、追加株式募集 (FOPO)、私的投資 (private investment)、スピオフ (spin off) などに分類され、3.提携 (Alliance) は研究開発ライセンス (R&D license)、商品化ライセンス(Market license)、共同商品化 (Co-marketing)、共同プロモーション (Co-promotion)、バイオテック間共同開発 (Intra-biotech deals)、試験的コラボレーション (Trial collaboration)、逆ライセンス (Reverse license)、技術交換 (Technology swap) に分類された。前章同様に投資については公的資金による投資は含まれていない。取引内容については、1つの取引について複数の内容が含まれるケースもあったが、そのような重複したケースは全体の5%を満たなかったため、解析に大きな影響を与えないと考え除外しなかった。

また、取引が実施された組織の種類について、大学や公的研究機関 (Tech Transfer) か、企業なのか、また企業の場合には、企業規模と本社の場所から世界展開している大規模製薬企業 (Big pharm)、バイオテック企業(1<sup>st</sup> tier Biotech)、EU を基盤とした製薬企業 (midsize-Europe)、スタートアップ企業(Start-up)、日本を基盤としている製薬企業 (Top Japanese) で分類した(Supplementary Figure 1 参照)。取引には複数の組織が関与しているケースがほとんどであるため、組織ごとで取引数をカウントすると重複するが、取引の実

態を明確にする目的においてはこのような重複を残す形で解析を実施した。

またコントロールデータとして、抗体医薬品 (Antibody thrapeutics)、および遺伝子、細胞治療 (Gene / Cell therapy) についても同データベースにて、1991年から2016年の範囲で、キーワード検索を行い、取引データを収集し、関与する組織ごとに数量化した。これらの医薬品分野は個別化医療医薬品同様に従来の医薬品と異なる新しい概念の医薬品であるため、比較対象群として最適と考えた。

1991年から2016年までの期間で収集した取引数は個別化医療医薬品に関する取引数で2231件、抗体医薬品に関するそれで2061件、遺伝子治療、細胞治療に関しては2052件であった。詳細な内訳については表7-1に各々の種類別の取引数についてまとめた。さらに図7-1に示すように、それぞれの医療医薬品 (個別化医療医薬品、抗体医薬品、遺伝子細胞治療に関連する組織間取引について、取引内容に基づき提携 (Alliance と表記)、投資 (Financing と表記)、M&A(Acquisition と表記)にわけて年次ごとに数量化し、プロットを行なった。

図7-1に示すとおり、3種類の医薬品分野に共通して提携 (Alliance) に関する取引数が圧倒的に多く、どの分野でも大よそ80%の割合を占めていた (個別化医療医薬品:77%、抗体医薬品:82%、遺伝子細胞治療:80%)。提携取引については非常に多様であるため、その細項目については表7-2に示した。ひとつの取引内に複数種の項目を含む取引も存在していたため、一部重複して数値化している。個別化医療医薬品の提携取引に関しては研究開発に関するライセンス (R&D license) が1320件/1716件と最も多く、次点として商品化ライセンス(Market licence)が333件/1716件となっていた。初めに提携取引の経時的傾向の詳細について記載する。個別化医療医薬品については2000年前後、2010年前後にならかな2つのピークが確認され、2010年以降その取引数は減少傾向であった。

表 7-1 個別化医療（コンパニオン診断）医薬品、抗体医薬、遺伝子細胞治療に関する

1991-2016 までの取引数（企業別、取引種類別）

personalized medicine and CoDx			antibody			gene cell therapy		
company types	mode	numbers	company types	mode	numbers		mode	numbers
Big pharma	acquisition	143	Big pharma	acquisition	67	Big pharma	acquisition	23
	alliance	800		alliance	843		alliance	301
	financing	118		financing	100		financing	31
1st tier Biotech	acquisition	43	1st tier Biotech	acquisition	29	1st tier Biotech	acquisition	3
	alliance	174		alliance	362		alliance	63
	financing	21		financing	57		financing	5
Midsize Europe	acquisition	36	Midsize Europe	acquisition	7	Midsize Europe	acquisition	5
	alliance	108		alliance	137		alliance	34
	financing	24		financing	21		financing	15
Start-up	acquisition	15	Start-up	acquisition	10	Start-up	acquisition	11
	alliance	31		alliance	46		alliance	64
	financing	99		financing	53		financing	100
Tech transfers	acquisition	2	Tech transfers	acquisition	2	Tech transfers	acquisition	2
	alliance	551		alliance	213		alliance	351
	financing	6		financing	2		financing	6
Top Japan Pharm	acquisition	4	Top Japan Pharm	acquisition	6	Top Japan Pharm	acquisition	2
	alliance	52		alliance	93		alliance	27
	financing	4		financing	19		financing	9
Total	acquisition	243	Total	acquisition	121	Total	acquisition	46
	alliance	1716		alliance	1694		alliance	840
	financing	272		financing	252		financing	166

Big pharma: 多国籍型のメガファーマ、1<sup>st</sup> tier biotech: バイオテック企業、midsize europe: ヨーロッパを中心に活動している製薬企業、tech transfer: 大学、研究機関

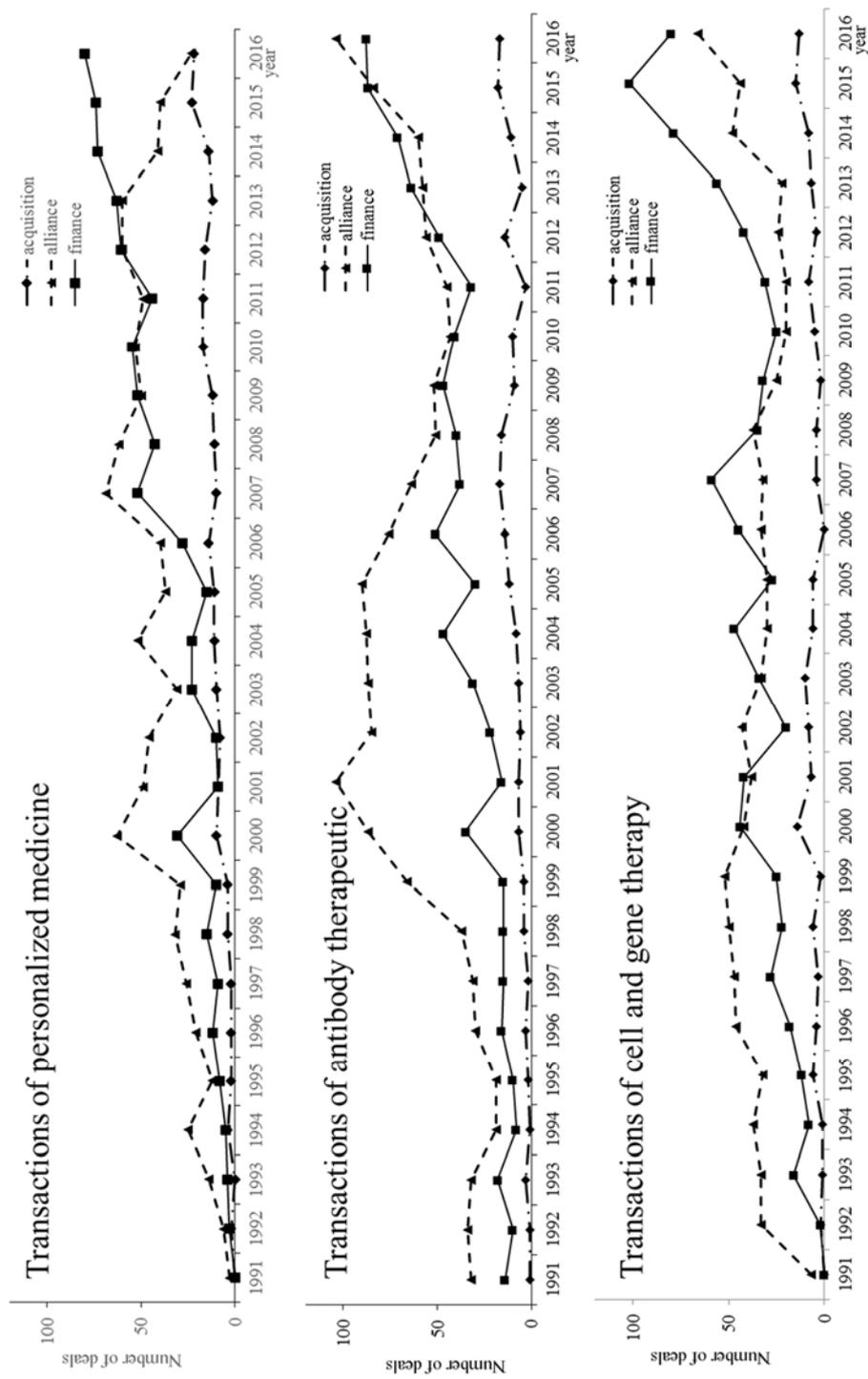


図7-1 個別化医療（コンパニオン診断）医薬品（上段）、抗体医薬（中段）、遺伝子-細胞治療（下段）に関する1991-2016までの取引推移（縦軸件数、横軸年度）、acquisition: M&A, alliance: 提携、finance: 投資

表7-2 提携取引の細項目（表7-1中のalliance deals(投資取引)の細項目)

Personalized medicine and CoDx	Big pharma	1st tier Biotech	Midsize Europe	Start-up	Tech transfers	Top Japan Pharm
Alliance total	800	174	108	31	551	52
co-marketing	10	2	1	0	0	0
co-promotion	51	8	6	3	0	3
disease management	9	0	0	0	0	0
contract	57	20	5	4	20	2
equity	81	21	16	3	23	4
M&A option	0	0	0	0	0	0
royalty	24	9	5	3	16	1
intra-biotech deal	99	81	26	5	14	3
joint venture	14	5	4	4	8	2
manufacturing or supply	19	2	0	0	3	3
marketing lisensing	188	32	30	4	62	17
product-technology swap	24	8	0	0	1	2
product purchase	17	1	5	0	2	0
R&D marketing licensing	574	136	70	25	483	32
resevese licensing	16	1	0	2	0	0
trial collaboration	2	0	0	0	0	0

Antibody	Big pharma	1st tier Biotech	Midsize Europe	Start-up	Tech transfers	Top Japan Pharm
Alliance total	843	362	137	46	213	93
co-marketing	5	2	0	0	0	2
co-promotion	84	35	8	1	0	10
disease management	1	0	0	0	0	8
contract	88	54	15	1	9	3
equity	122	57	15	10	5	0
M&A option	3	1	0	3	0	0
royalty	177	70	25	17	12	23
intra-biotech deal	246	219	40	23	8	24
joint venture	4	4	1	3	4	1
manufacturing or supply	11	4	1	0	0	0
marketing lisensing	48	22	12	2	13	4
product-technology swap	24	15	10	1	0	4
product purchase	5	5	1	0	0	0
R&D marketing licensing	737	324	118	42	195	86
resevese licensing	25	13	4	2	0	4
trial collaboration	57	16	4	2	1	3

Gene and cell therapy	Big pharma	1st tier Biotech	Midsize Europe	Start-up	Tech transfers	Top Japan Pharm
Alliance total	301	63	34	64	351	27
co-marketing	1	0	0	0	0	0
co-promotion	17	6	2	5	0	0
disease management	0	1	0	0	0	0
contract	31	9	5	9	29	5
equity	70	23	8	17	20	6
M&A option	1	1	0	1	0	0
royalty	45	13	9	29	24	9
intra-biotech deal	59	39	7	23	9	3
joint venture	14	0	2	5	5	2
manufacturing or supply	2	0	0	0	1	0
marketing lisensing	27	7	7	0	26	0
product-technology swap	9	1	1	3	1	1
product purchase	0	0	1	0	1	1
R&D marketing licensing	255	54	27	64	321	26
resevese licensing	9	1	1	2	0	0
trial collaboration	3	1	0	0	0	0

一方、抗体医薬に関しては2000-2005年に大きなピークがあり、その後2010年まで減少傾向であったが、2010年以降—2016年時点まで増加傾向が確認され、遺伝子細胞治療では2015年まで大きなピークは確認されず、概ね年間50件程度で推移していたが、2015年以降取引が活発化している。続いて、買収—合併（M&A）については3分野ともに1991年から2016年を通じて、目立った変化はみられなかった。最後に投資（Financing）に関しては3分野ともに1991年から2016年まで増加傾向を示しており、抗体医薬、遺伝子細胞治療に関しては直近(2014年以降)で取引が活発化していることが示唆された。一方で、個別化医療医薬品に関しては、それよりも前の2005年以降から継続的に増加傾向を示していたことから、個別化医療に関する投資取引に着目してさらに解析を進めることとした。表7-1に示した個別化医療医薬品における投資取引の272件中190件(70%前後)はPrivate placement（公的な資金援助ではなく、一般投資家、個人投資家による投資信託、銀行、保険会社）が占めており、ベンチャー企業の上場に伴うIPOやFOPF（新規株式公開、追加株式発行）はそれほど多くはなかった。また単に投資取引数だけではなく、取引の額をベースにして年次別のプロット（1991年-2017年6月まで）を行なったところ、図7-2に示すように、投資数だけではなく投資額も右肩上がりで上昇していた。

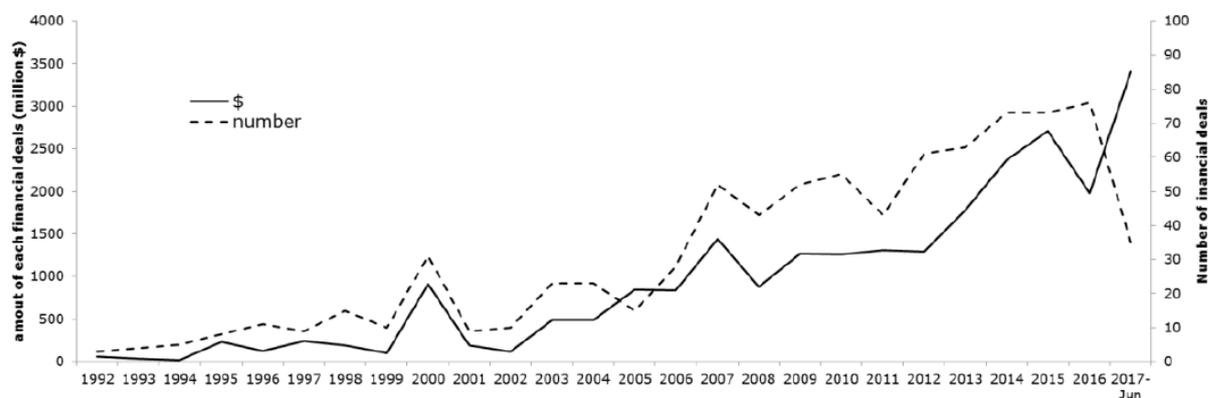


図7-2 個別化医療（コンパニオン診断）医薬品に関する投資数、投資額推移（1991—2017-jun）横軸；年度、右縦軸；投資件数、左軸；投資額（million \$）

具体的には 1991 年-1998 年の期間における総取引額が 9 億ドル、1999 年-2007 年の期間で 54.2 億ドルであったのに対して、2008 年から 2016 年の期間では 148.5 億ドルまで跳ね上がっており、2017 年上半期（1-6 月）では取引件数に対する取引額が大幅に増加していることが観察された。そこで、この投資取引はどのような組織を中心に行なわれているかどうかを確認するために、各取引内容（買収-M&A (Acquisition)、提携 (Alliance)、投資(Finance)) について各組織（世界展開している大規模製薬企業 (Big pharm)、バイオテック (Biotech)、スタートアップ企業(Start-up)、大学や公的研究機関 (Tech Transfer)）で分類して、図 7-1 と同様に年次ごとのプロットを行なった（図 7-3）。なお、EU 圏および日本に籍を置く製薬企業（mid size Europe, Top Japan）については解析の結果、投資取引の件数が少なかったので、割愛した。また取引数のカウントの仕方については、投資取引では投資(Finance)を受けた組織のみカウントしており、投資を実施した組織はカウントされていない。買収-M&A(Acquisition)、提携 (Alliance) に関しては 3 つ以上の異なる組織間での取引が行なわれているケースもあるので、一部重複している可能性がある。

図 7-3、表 7-1 に示すとおり、社外提携 (alliance) については大企業およびバイオテック企業が圧倒的に多い反面、投資(financing)に関しては予想通りスタートアップに集中しており、かつ直近の 5 年間で急増しているグラフとなった。

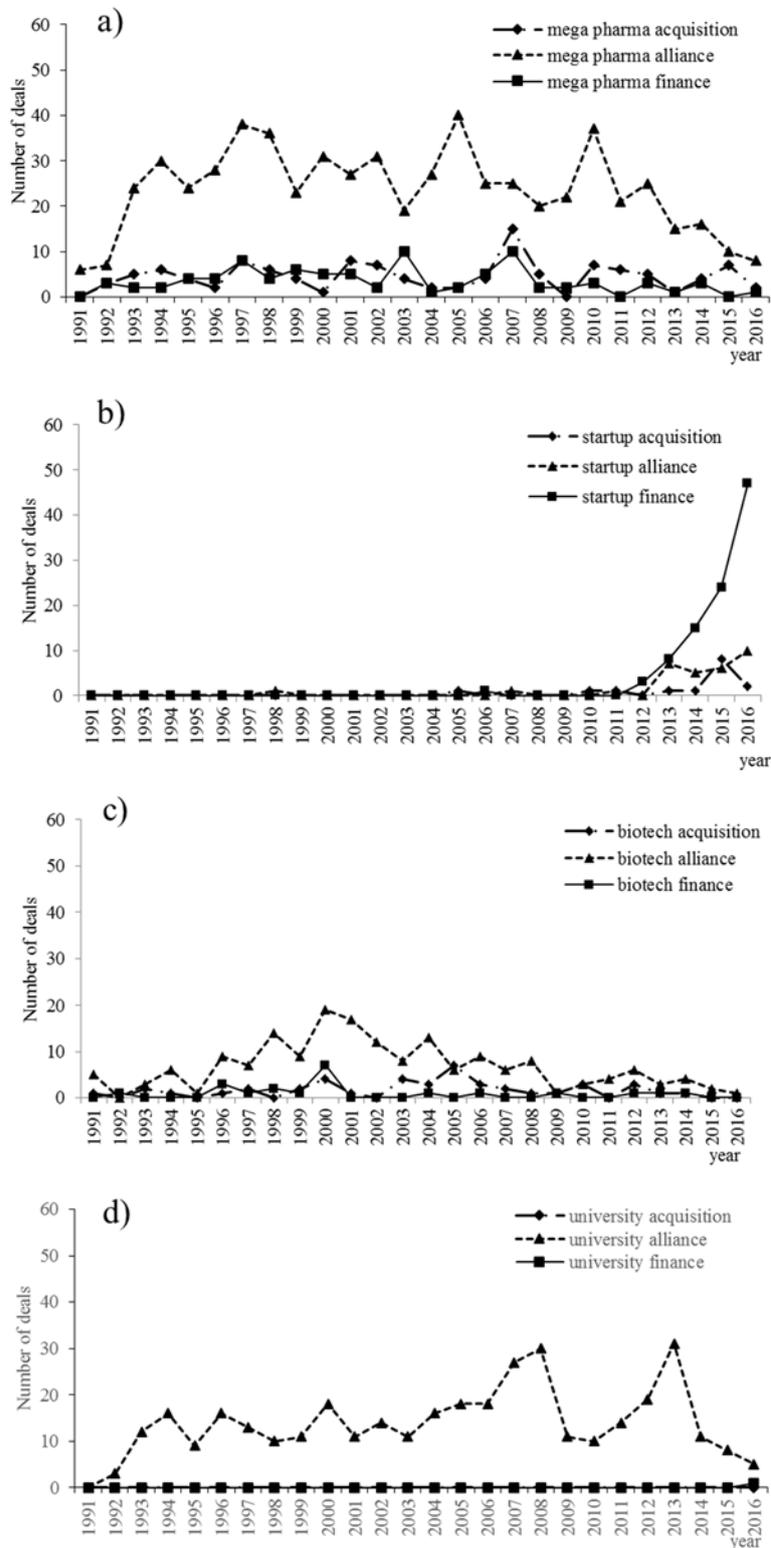


図7-3 各組織タイプ(a, メガファーマ、b, スタートアップ、c, バイオテック、d, 大学、研究機関)ごとの取引推移

そこで、次に前章で実施したテキストマイニングの手法を用いて、個別化医療医薬品開発に関するスタートアップ企業への投資取引内容にどのような特徴があるのかについて、検証することとした。前章と同様に、テキストマイニングソフトとして KH Coder 3 (<http://kncoder.net/dl3.html>)を用いて解析し、解析対象は、個別化医療医薬品開発に関する投資取引内容の要旨（テキスト情報）とした。前章と同様に、前処理として各取引のプレスリリース内容に基づくテキスト情報から自動的にワードを取り出し、頻出語を確認した。解析対象であるスタートアップへの投資取引件数については表 7-1 の個別化医療医薬品スタートアップへの投資取引 99 件であり、解析の結果、出現した頻出上位 25 位を表 7-3 に示した。解析手順の詳細については Supplementary Figure 2 を参照。

表 7-3 スタートアップの投資取引における頻出ワード トップ 25

順位	単語	出現頻度	順位	単語	出現頻度
1	diagnostic	171	14	genetic	71
2	company	156	15	capital	67
3	cancer	152	16	sequence	64
4	develop	139	17	investor	63
5	test	138	18	patient	61
6	series	118	19	drug	57
7	genome	94	20	clinic	52
8	disease	90	21	license	50
9	ventures	90	22	DNA	48
10	technology	88	23	partner	45
11	round	81	24	platform	45
12	fund	78	25	financing	45
13	research	74			

次に、これらの情報を元にして前章と同様に、KH coder 3 上で共起ネットワーク図（出現パターンの類似したワード、すなわち共起度の程度の強いワードを結んだネットワーク図）の作製を試みた。解析手順の詳細については Supplementary Figure 2 を参照。共起ネ

ネットワーク図の作図にあたっては、最小出現数を 20 で設定し、共起関係の絞りこみにおいては描画数を最大 26 までと設定した。作図した共起ネットワーク図を図 7-4 に掲載した。前章同様に、共起関係の観察された語 (node) 間を結ぶ数が多い node ほど媒介中心性 (ネットワーク構造の中でどの程度中心的な役割を果たしているかを示す) が高いワードであり、より媒介中心性の高い node ほど色濃く表示している。また、出現数の多い語ほどより大きい円で描画されている。

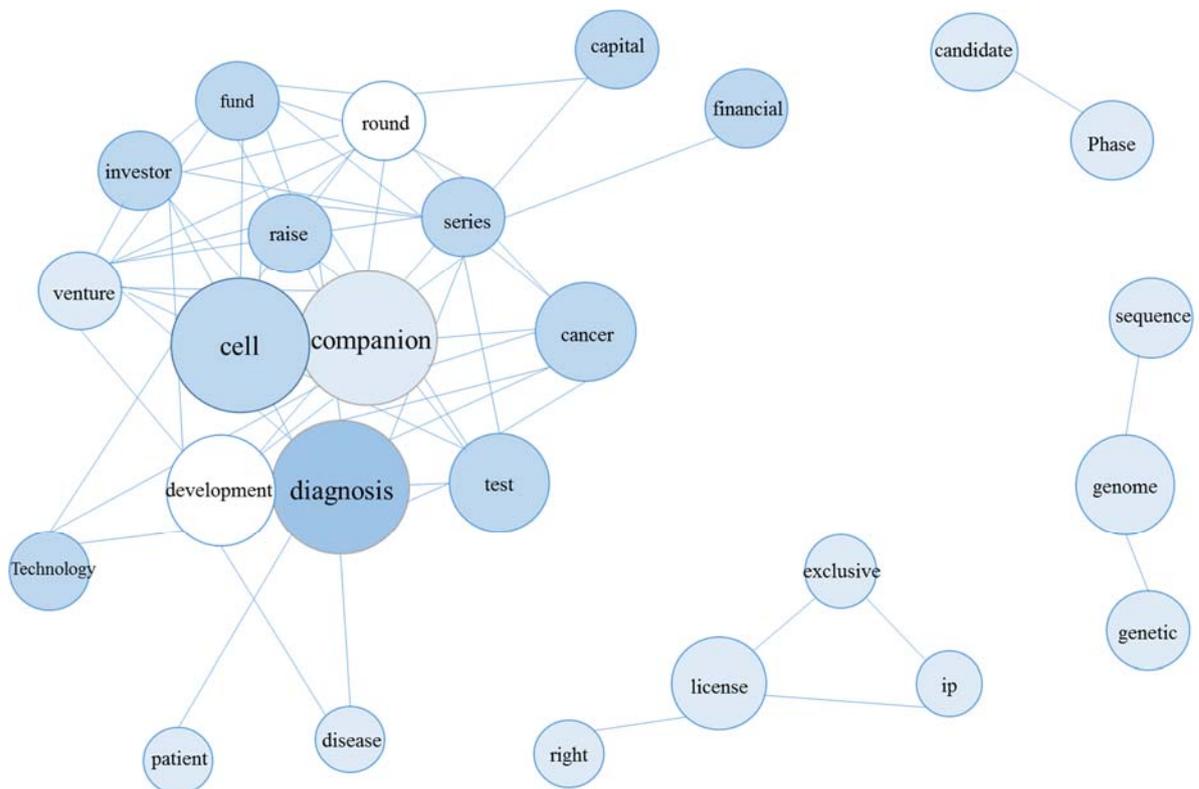


図 7-4 スタートアップの投資取引キーワードの共起ネットワーク図

図 7-4 に示すとおり、大きく 4 つのクラスターが出現した。解析対象がスタートアップ企業における投資取引の内容であるため、最も大きなクラスター中に“Venture (スタートアップ企業) ”、“investor (投資家) ”、“Capital (資本) ”、“fund (投資) ”、“Financial (投資) ”というキーワードが出現しているのは妥当な結果と推測される。さらに、同クラスター

一の中には、“Companion”-“Diagnosis”（コンパニオン診断、コンパニオン診断薬）、“Cancer（癌）”、“Test(試験)”、“Development（開発）”というキーワードが高い共起性を示しており、癌分野におけるコンパニオン診断薬の試験、研究開発に関連した投資取引が多く行なわれていることが示唆された。また、同様に“Cell（細胞）”、“technology（技術）”、“disease(疾患)”、“patient（患者）”などの node も周辺に存在していた。前章のテキストマイニングでは上市した個別化医療医薬品に関するテキストマイニングを行なっているが（図6-1、-2）、本章では解析対象を広げて実施しているにも関わらず、前章の結果と同様に”Cancer（癌）”や”Companion”-“Diagnosis”（コンパニオン診断、コンパニオン診断薬）、”Development（開発）”などの node が共通して出現しており、研究開発段階においても癌におけるコンパニオン診断薬開発に関する取引が積極的になされていることが浮き彫りとなった。他のクラスターにはゲノム解析に関するクラスター（“genome”、“genetic”、“sequence”）や知的財産や権利に関するクラスター（“license”、“right”、“ip”、“exclusive”）が確認された。これらのクラスターは近年、個別化医療医薬品開発においては個人のゲノム解析による診断技術や疾患原因遺伝子の同定とそれに付随した技術革新が進んでいることを反映していると考えられ、スタートアップ企業の知的財産形成に貢献している可能性が示唆された。

## 第8章. 個別化医療医薬品開発におけるスタートアップ企業、投資家の役割

前章の解析から、近年個別化医療医薬品開発の組織間取引において、スタートアップ企業への投資取引が増加しており、テキストマイニングの結果から、投資と知財形成の関係性に何らかの関係性がある可能性が示唆された。

そこで本章では、前段の解析で判明した個別化医療医薬品開発に関わるスタートアップ企業のうち、1991年から2016年までの期間で、投資取引を享受したスタートアップ企業に着目し、当該企業で享受した投資取引の投資時期と投資額および当該企業が保有する知的財産（特許）の数と公開時期についてデータを収集し、その関係性を検証した。前段の解析で投資取引の記録があるスタートアップ企業は144社ほど存在し、スタートアップ企業を中心とした企業データベースである Bloomberg ([www.bloomberg.com](http://www.bloomberg.com)) および Crunchbase ([www.crunchbase.com/](http://www.crunchbase.com/)) を用いてそのスタートアップの業態（診断薬や診断機器に関する研究開発、医薬品の研究開発、その他（研究開発技術ツールの開発や研究受託企業））、本社所在国籍情報を収集した。収集した企業情報の要約を表8-1に示す。国籍としては圧倒的に米国が多く、ついでヨーロッパ、カナダ、オーストラリアが散見され、アジアではシンガポール、韓国、中国が数社挙げられた。業種別では診断関連企業が65%で医薬品研究開発、その他受託企業が残りを二分する形であった。

表 8-1 1991 年から 2016 年までの移管で投資取引のあったスタートアップ 144 社の内訳

企業業態	本社拠点	該当するスタートアップの数
Diagnostic healthcare (診断関連企業)	USA	65
	UK	5
	Canada	5
	France	4
	Australia	3
	Singapore	2
	Germany	2
	Finland	2
	Korea	1
	Belgium	1
	Netherland	1
	Israel	1
	China	1
Drug Discovery (製薬研究開発)	USA	20
	Canada	3
	Germany	2
	France	1
	Israeli	1
	India	1
	UK	1
Other (その他)	USA	17
	UK	2
	Germany	1
	Sweden	1
	Switzerland	1

設立後 10 年未満の会社は除外。Diagnostic healthcare (診断関連企業) は分子、遺伝子診断、キット開発、組織免疫染色、体内、体外イメージングキットなどを含む、Other (その他) は研究開発ツール開発、研究受託会社を含む

続いて、前段の取引情報データベースから対象のスタートアップ 144 社がそれぞれ何回投資を受け、各段階の投資額、および総投資額がどの程度であったかを抽出し、さらに、特許データベース (patent lens(<https://www.lens.org/>)) により、144 社が保有する公開特

許情報を検索し、データ（件数および公開時期）を抽出した。その際、その公開時期を 1)最初の投資を受ける前、2)最初の投資を受けた後、3)期間の制限なし（全件数）で分類して収集した。大学や公的な研究機関が保有している特許を単にスピアウトしたスタートアップに継承した事例は解析から除外した。次に、上記の 3 条件（1. 最初の投資前から保有している特許数と投資の総額、2. 最初の投資を受けた後に保有した特許数と投資の総額、3. 総特許数と投資の総額）で特許数と投資規模に相関があるかを解析した（図 8-1）。解析にはエクセル統計 2015 を使用した。総特許数と投資額の相関は相関係数として 0.35 で弱いながらも正の相関を示し、かつ投資後の保有特許数と投資額でも同程度の相関係数で正の相関を示した。一方で、最初投資前から保有している特許数と投資額の相関を観察すると、相関が消失していた。

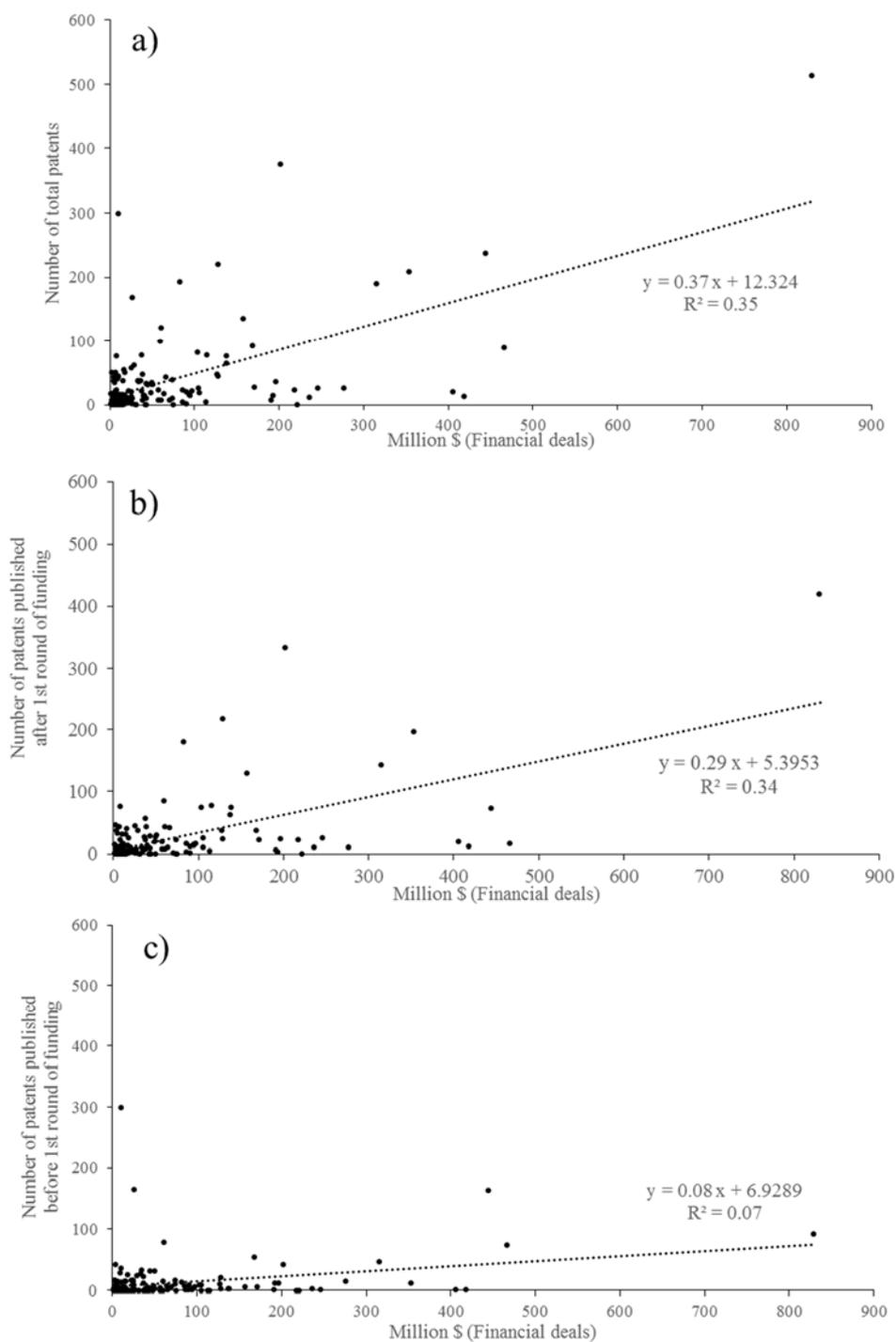


図 8 - 1 特許数と投資額の相関分析結果

a) 全特許数と投資額、b) 最初の投資を受けた後に公開された特許数と投資額、c) 投資を受ける前に公開された特許数と投資額の相関プロット（横軸；1社あたりの総投資額（100万ドル）、縦軸；コンパニオン診断に関する総特許数）

さらに、投資を受けた 144 社のそれぞれの投資内容について 1) 1 回だけの投資、2) 2 回以上の投資を受け、かつその総額が 2,000 万ドル未満、3) 2 回以上の投資を受け、かつその総額が 2,000 万ドル以上、の 3 種類に分類し、初回だけの投資で終わっているのか、継続的に投資を受けているのかを、また、その額がどの程度なのかを解析した (表 8-2)。表 8-2 に示すとおり、単回の投資は全体の 3 割程度であり、7 割は継続的な投資を受けており、かつ半数が総投資額として 2,000 万ドル以上の投資を受けていることが判明した。本解析により、個別化医療医薬品の開発に関連し、投資を受けているスタートアップ企業のうち、半数以上がコンパニオン診断薬や関連した研究開発ツール、医薬品の初期開発に充当できるだけの投資を受けていることが強く示唆された。

表 8-2 スタートアップ企業 (表 8-1) における投資額、回数の内訳

Type of financing allocation	% of start-ups
Financing only one time	29% (42/144)
Total financing rounds less than \$20M USD	22% (32/144)
Total financing rounds over \$20M USD	49% (70/144)

本産業においては特許件数が多いスタートアップ企業に対して優先的に投資を行なっているというよりは、あらかじめ投資を先行させることでスタートアップ企業の知財形成や事業拡大を支援している可能性が示唆された。一般にハイテク産業においては特許出願数や特許の内容が投資の良い指標になり、優先的に投資先として選定されることは複数の先行研究で明らかになっている [71, 72] が、個別化医療医薬品開発の分野においては逆の因果関係が成立していると推測された。

それでは、投資先の選択指標は何が考えられるであろうか？本章の最後に、個別化医療医薬品開発に関連したスタートアップの投資数の説明変数を見出すために、以下の変数を

用いて相関分析および重回帰分析を行い、投資指標について考察することとした。

まず、表 8-1 に示した投資を享受しているスタートアップ企業における組織間取引（買収・M&A(acquisitions)、提携 (alliances)、提携のうち研究開発ライセンスに相当する案件 (R&D licenses)、商品化ライセンスに相当する案件 (market licenses)、投資 (financing)、コンパニオン診断に関連する特許(CoDx patents)、コンパニオン診断に関する学術論文 (CoDx papers) を前章 (第 7 章) で用いたデータベース (特許 : patent lens(<https://www.lens.org/>))、論文 : Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>))、取引 : Strategic transaction/deals ([www.Pharmamedtechbi.com/deals](http://www.Pharmamedtechbi.com/deals))) を用いて検索し、該当する取引、特許、文献数を抽出した。特許に関しては前段で解析した特許件数をそのまま引用している。研究開発ライセンスと商品化ライセンスは前章同様に提携案件の主要な契約内容であるためそれぞれ別々に集約し、論文、特許はコンパニオン診断薬に関する文献のみ集約した。表 8-3 に解析対象とした変数の記述統計データを示す。

表 8-3 スタートアップ企業 (表 8-1) における関連組織間取引、特許、論文の記述統計結果 一覧

Items	Average	Standard deviation
Number of Alliance	5.7	9.4
Number of Acquisition	1.0	2.2
Number of Financing	4.9	4.8
Number of Market licenses	1.0	2.0
Number of R&D licenses	4.4	7.7
Number of CoDx papers	8.9	17.5
Number of CoDx patents	16.7	28.9

まず初めに、得られたこれらの変数間の相関について Pearson の相関分析を統計解析ソフト IBM SPSS Statistics を用いて実施した。結果を表 8-4 に示すが、有意差検定を

行なった結果、表中の全ての相関係数は 5%未満で有意であることが示された。表中では、相関係数 0.4 以上のものをやや強い相関として\*印を、相関係数 0.8 以上のものを強い相関として\*\*印を付与した。解析対象のスタートアップ企業における組織間取引として、投資と提携、買収・M&A は互いによく相関しており、相関係数として 0.7 程度と正に強い相関を示した。

表 8-4 対象スタートアップ 144 社における各組織間取引、特許、論文数の相関分析

	1	2	3	4	5	6	7
1. Alliance	1.00	0.72*	0.69*	0.70*	0.98**	-0.07	0.60*
2. Acquisition	0.72*	1.00	0.70*	0.60*	0.67*	-0.02	0.33
3. Financing	0.69*	0.70*	1.00	0.39	0.70*	-0.06	0.40*
4. Market licenses	0.70*	0.60*	0.39	1.00	0.54*	-.01	0.41*
5. R&D licenses	0.98**	0.67*	0.70*	0.54*	1.00	-0.07	0.59*
6. CoDx papers	-0.07	-0.02	-0.06	-0.01	-0.07	1.00	0.05
7. CoDx patents	0.60*	0.33	0.40*	0.41*	0.59*	0.05	1.00

相関係数について：0.4-0.8 に\*印、>0.8 に\*\*印をつけた。全ての係数は有意検定で有意 ( $p<0/05$ ) である。

また、前段の解析と同様に、投資数は特許数とよく相関しており、前段の解析が再現された一方で、コンパニオン診断薬に関する学術論文とは全く相関がみられなかった。さらに、投資との相関の観点で、特に組織間提携の中でも研究開発ライセンス (R&D license) との相関は 0.7 と高い値を示した。

次に、これらの変数を用いて、目的変数として“投資 (financing) ”、説明変数としてその他の変数を用いて重回帰分析を行った。解析には相関分析と同様に統計解析ソフト IBM SPSS Statistics を用い、変数の選択と最適化には Stepwise 法を採用し、より少ない

変数で説明力をなるべく高くできるような条件で計算、出力させた。結果を表8-5に示すが、投資を享受しているスタートアップにおける投資数には研究開発ライセンス数の寄与が最も大きく、投資数=2.98 + 0.70 x (研究開発ライセンス数)で49%を説明できることが示された (R<sup>2</sup>=0.49)。説明力としては49%と決して高くはないものの、提携取引における研究開発ライセンスの数が個別化医療医薬品の開発に関わるスタートアップ企業への投資の決定に影響力を持つ可能性が示唆された。研究開発ライセンスはスタートアップ企業を主体にすればアウトライセンス (製薬企業側を主体とすればインライセンス) のケースがほとんどであった。

表8-5 スタートアップ144社における投資取引に対する重回帰分析

	標準化されていない係数		標準化係数	t値	有意確率	共線性の統計量	
	B	標準誤差	ベータ			許容度	VF
定数	2.977	.327		9.095	.000		
Alliance	.437	.037	.699	11.742	.000	1.000	1.000

[F (1, 144) = 137.8, P < 0.000 with an R<sup>2</sup> of 0.49],

本章における解析の結果、個別化医療医薬品開発に関連したスタートアップ企業への投資取引が直近の10数年で急増しており、これらの投資が知的財産の形成に大きく貢献していることが推測された。さらに投資の指標として対象となるスタートアップ企業の研究開発に関するアウトライセンス数、すなわち研究開発力が影響していることが示唆された。したがって、継続的な投資により創生された関連特許などの知的財産やノウハウの蓄積が組織間の取引に有利に働くことが考えられる。

## 第9章. 総合考察

本研究では、近年注目されつつある個別化医療医薬品の研究開発における組織間取引の実態を明らかにすることを目的とした。個別化医療薬品産業は分子標的型の治療用医薬品の研究開発とその原因遺伝子、原因分子を診断する診断薬（コンパニオン診断薬）の研究開発の2つのケーパビリティが必要で、かつ同時並行に開発することでその価値が最大化される特殊な産業形態を有する。本医薬品開発における外部組織との連携や協業の実態を明らかにすることで、当該産業はもちろんのこと、他の医薬品開発産業や類似した産業構造を有する他産業における組織のあり方や研究開発のベストプラクティスについて考察、提言することを目的とした。

第3章で詳細に記載した先行研究や事例研究の中で、多くの事例において外部との連携による水平協業型の研究開発や臨床開発を採用していることを示したが、その一方で、もともと研究開発型の製薬企業は垂直統合型が主流であり、Moore や Love らは、治療薬—診断薬の開発戦略や研究技術の違いやレギュレーション上の違い、水平協業を行なうことによる軋轢や非効率性から垂直統合型の組織のほうが、有利であると説いており[51, 73]、明確な結論は出ていない。そこで本研究では、定量的な観点で、個別化医療医薬品開発が従来型の医薬品開発と比較して、実際にどの程度多くの協業を行なっているか、またどのような形態の協業がより好まれて行なわれ、かつそれらがどのような形で成果創出に繋がっているのかについて、実取引数や取引内容に焦点をあてて、各種統計学的手法やテキストマイニング法、さらには取引内容の経時変化に基づく精緻分類を行なうことで様々な角度から検証を行なった。さらに、すでにマーケットに上市している医薬品以外に基礎研究、開発中の医薬品も含めた形で、個別化医療医薬品とそれ以外の先進的な医薬品（抗体医薬品や遺伝子治療、細胞医療）との比較を行なうことで、特徴的な取引傾向が見られるのか、特徴的な組織が存在しているのか、について検証を行なった。

第 5 章では、すでに上市している個別化医療医薬品に焦点をあてて、実際に行なわれた組織間取引を分類し、それらの取引遂行数を従来型医薬品と比較することで、個別化医療医薬品では従来型医薬品よりも複数の取引種において有意に多くの取引が遂行されており、かつその取引が商品化や投資などの exit に結びつくことを統計的解析で示した。

第 6 章では、同じく上市医薬品における組織間取引の内容に着目し、テキストマイニングや対応分析により個別化医療医薬品ではコンパニオン診断薬、患者診断などのクラスターが特徴的に存在し、対応分析ではそれらのキーワードが社外提携やバイオテック企業間取引、研究開発ライセンスなどの取引によく対応していることを示した。

これらの解析結果により本研究で設定したリサーチクエッション 1. 「個別化医療医薬品開発における組織間協業は従来型の医薬品開発よりもより活発に行われているか?」、リサーチクエッション 2. 「個別化医療医薬品開発における組織間協業はどのように成果創出に関わっているのか?」に対する答えを定量的、定性的に示すことができたと考えている。

第 7 章では研究対象を上市品に限らず、研究開発品目や基礎研究、前臨床研究まで広げて、どのような組織間取引がなされているかをデータベースを用いた経時的なキーワード検索を行い、他の先進的医薬品との比較からその特徴を明らかにすることを目的とした。個別化医療医薬品の分野においては直近の 10 年間で投資取引が急増しており、そのほとんどが関連スタートアップ企業に集中し、かつテキストマイニングの結果から、投資取引の内容も第 4 章と同様にコンパニオン診断薬や診断に関するキーワードがクローズアップされ、かつ知財、権利化などのキーワードが顕在化していることが明らかとなった。

第 8 章では、この分野におけるスタートアップ企業と投資家の関係性を明らかにすべく、投資と知的財産権の因果関係について解析を行なった。投資を受ける前の公開特許数と投資額には相関はないが、投資を受けた後の公開特許数と投資額に正の相関があることから、投資家の投資が本分野の知財形成を積極的に支えていることが明らかとなった。また重回帰分析の結果より投資の説明変数はスタートアップ企業における研究開発に関するアウ

トライセンス数が重要であることが示唆されたことから、外部提携を積極的に行なっているスタートアップ企業がより投資を享受する機会を増加させ、それが新たな知財形成、技術醸成を促していることが推測された。

これらの結果によりリサーチクエッション 3. 「個別化医療医薬品開発における組織間協業の実態と長期的な観察から特徴的な取引傾向が見出せるか?」、リサーチクエッション 4. 「個別化医療医薬品開発における組織間協業の実態と長期的な観察から特徴的な組織が見出せるか?」の答えを間接的にはあるが、定量的な観点で示すことができた。

本研究により、すでに上市している個別化医療医薬品に限らず、開発中の医薬品においても外部取引を上市前から積極的に実施しており、それが総じて商品化や投資などの成果へと繋がっていることが定量的に示されたと考える。

では、なぜ個別化医療医薬品開発には積極的な外部連携は必要なのだろうか? Christensen らは、自らの著作である “The innovator’s prescription : 邦題 医療イノベーションの本質-破壊的創造の処方箋”の中で、医療の歴史を踏まえて製薬産業について以下のような考察を行なっている。古来の医療では、一部の神格化した医師にしかできない直感的な治療、経験則や暗黙知に基づく治療が横行しており、疾患に関する科学的な理解や解釈が欠落していた。しかしながら、分子医学、分子生物学、遺伝学などの科学技術の進展に伴い、現代医学においては多くの疾患において分子、遺伝子レベルでの疾患の理解が進み、その原因を科学的に解明し、診断、治療するプロセスに置き換わりつつある[74]。その結果、直感や暗黙知による診断は過去のものとなり、科学的根拠に基づく精密な診断の重要性が今後益々高くなると指摘している[74]。またビジネスモデルの観点からも、現在の病院（総合病院）は、何らかの問題を分析して解決策を提示する「ソリューションショップ型」ビジネスとしての“診断”、と製造業に代表されるような「価値付加プロセス型」ビジネスとしての“治療”が混在しているため、高コストの運営になっているとも指摘しており、これらを明確に

分けることでより効率的な病院運営が可能になると提言している。

さらに、同氏は製薬企業の組織構造についてもハードディスク業界が辿った経緯と同様に、摺り合わせ型の相互依存的垂直統合型組織から機能ごとにモジュール化され、製薬企業も分社、分業化が進んでいるといくつかの事例を挙げて説いている[74]。しかしながら、確かに臨床開発業、原薬治験薬製造業、研究開発支援業、医薬品卸業など製薬業界における委受託業は盛んであり、国内外には多くの製造受託企業（CMO:Contract Manufacturing Organization）、臨床開発受託企業、研究受託企業(CRO : Contract Research Organization)が存在するものの、その多くは長くても4年程度の短期的なアウトソーシングが中心で、長期的にモジュール化した水平協業型の組織にはなっていないのが現状である[50]（図9-1）。

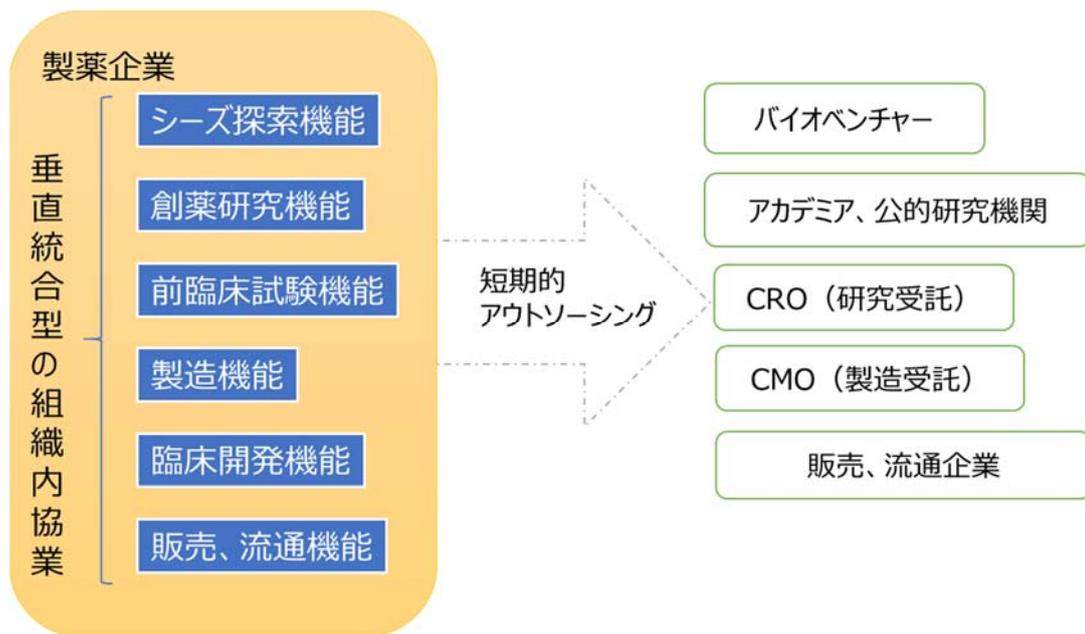


図9-1 製薬企業における組織構造

また、Gary Pisano氏はバイオテクノロジー技術を基盤としてバイオテック産業を題材に、製薬産業をサイエンスビジネスと捉えて、緻密な解析と考察を行なっている[50]。コ

ンピュータ産業や自動車産業と異なり、ライフサイエンスを扱う製薬産業は、生命現象の解明という日進月歩で未だ全容を捉えることができない科学領域を扱うため、1. 高度な不確実性、2. 複雑性と学際性、が非常に高く、それゆえ、3. 変化の速さへのキャッチアップと知識の積み重ねがそれぞれの企業の生命線であり、非常に重要である。従って、それらに対応するべく、1. 高度のリスク管理、2. 複雑な摺り合わせ、3. 緻密な学習プロセスが欠かせないため、製薬企業の組織構造は垂直統合型が圧倒的に主流である[50]。また、同氏は垂直統合型の組織構造以外にも、相互にすり合わせの可能な長期の水平協業組織構造の構築が可能であれば、研究開発の生産性を上げる可能性を述べており、本研究で見出した個別化医療医薬品開発における開発初期からの協業モデルがまさにそれに当てはまるといえよう[50]。

さらに、Christensen らは“*The innovator’s solution* : 邦題 イノベーションへの解”の中で以下のように説いている。商品性能がいまだ顧客のニーズに追いついていない時期においては、構成要素技術の間に予想不可能な相互依存性が存在するため、摺り合わせによる最適化の観点、取引コストの観点、暗黙知の集積の観点などから垂直統合型の相互依存的組織が有利であり、一旦、商品性能が顧客の欲求を満たす段階を迎えると、利便性、スピード、低価格化へと顧客要求が高まり、利益率の低い部門を組織から切り離し、外部委託などに委ねる組み合わせ型のモジュール化組織へと移行する[49, 75]。製薬産業においては、患者に対する未充足ニーズは未だ残っており、患者（顧客）ニーズに対して商品(医薬品)性能を満たしていただけないため、Pisano 氏の見解と同様に摺り合わせ型の垂直統合型組織が有利と考えられる。

それでは、個別化医療医薬品産業に焦点をあてるとどのように考察できるだろうか。個別化医療医薬品の数は年々増加しており（第2章 図2-3）、国内における診断薬市場は4000億円(2013年)から5000億円（2017年）、コンパニオン診断薬市場は同250億円から同350億円と拡大している[28, 32]。また米国においてはコンパニオン診断薬の市場だけで

2024年までに70億ドル（8000億円）に膨らみ、年間成長率として20%と予測されている[76]。これは1990年代—2000年代にかけて起こった抗体医薬品産業の勃興期と非常に類似しており、当時、米国を中心に数多くのバイオテック企業、大学発のバイオベンチャーが抗体医薬品や蛋白医薬品を上市させ[77, 78]、その後大企業へと成長する、もしくは大手製薬企業に買収されるという時代であった。個別化医療医薬品においては、今まさに成長産業であることは間違いなく、未だ顧客（患者）のニーズを満たすには至っていない。また、個別化医療医薬品の価値の最大化には、コンパニオン診断薬と対応する治療薬（分子標的薬）の同時開発が理想的であり、研究開発の各段階における相互依存的な摺り合わせは必須である（図2-5 コンパニオン診断薬と医薬品の共開発モデル）。従って、図9-1に示すような従来型の短期的な外部アウトソーシングでは摺り合わせが不十分であり、製薬企業は治療薬の研究開発部門だけではなく、診断薬開発部門も自組織内に保有する垂直統合型組織へと進むインセンティブが働くと推測されるが、本研究結果では、開発初期からの水平分業型組織協業を支持する結果が得られた（図9-2）。

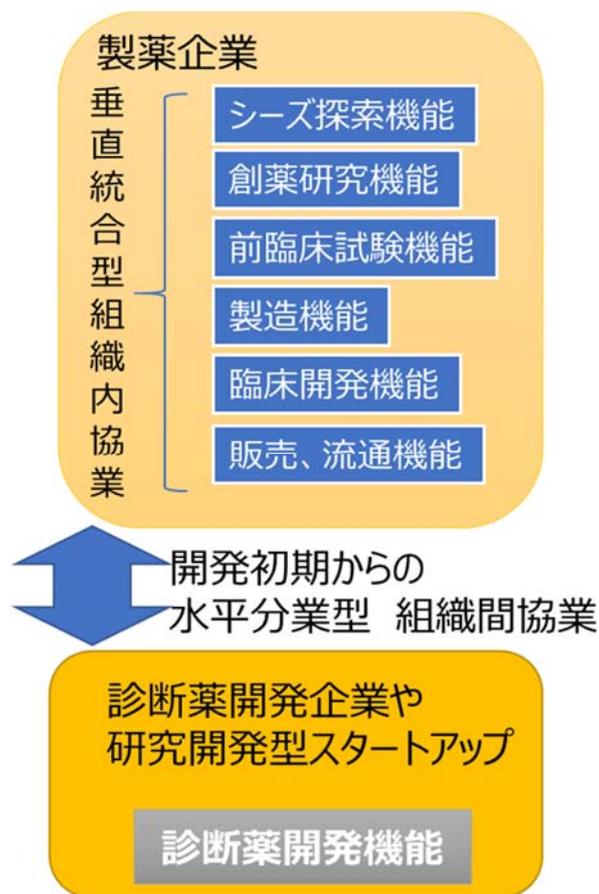


図9-2：本研究で見出した個別化医療医薬品開発特有の組織構造

この理由の1つとして、診断薬事業のリスクの高さと収益性の低さが考えられる[79, 80]。上記のように近年、診断薬の重要性が指摘されているにもかかわらず、診断薬は未だ医師が行う診断の補助的な位置づけとして捕らえられており、事業性の観点や薬価の観点からその価値に対する評価が追いついていない。疾患の治療薬は複数回投与されるケースが多く、かつ1剤あたりの薬価は高いものが多いが、コンパニオン診断薬は原則、薬剤の投与前に1回使用するため、1患者あたり1回の使用にとどまる。さらに乳がん治療薬である Herceptin のように1つの治療薬に対して複数のコンパニオン診断薬が存在するケースがほとんどで、市場が分割化されてしまうリスクがある。また、日本においては一部の希少癌の診断薬を除いて、保険点数は2000点（1点、10円）に集約しており（表9-1）、保険

点数には検査キット代だけではなく、測定に紐づく人件費、輸送、報告などを含むことを鑑みると決して収益性は高くない。海外においても近年診断薬の市場規模は増加しているとはいえ、たとえば米国の医薬品市場に対する診断薬市場規模の割合は2004年から今日まで増加せず、わずか2%にとどまっている[74]。以上の考察から、開発リスクと収益性を勘案した取引コストの観点からハイリスク-ローリターンの診断薬事業を取り込み、垂直統合型組織へ移行することができないジレンマに陥っている可能性が考えられる。

実際に、近年では国内、海外において、診断薬開発事業を売却するケースが散見される。海外では2006年にドイツ製薬大手であるバイエル社が同ドイツ電機大手のシーメンス社に診断事業を売却し、米国大手製薬企業アボットラボラトリーズも2007年に診断薬事業部を売却するとの報道もある（本件は売却取引は最終的には成立していない[74]）。また日本においても、2015年にエーザイが診断事業子会社エーディアを臨床診断事業会社である積水メディカルに売却し、2017年には協和醗酵キリンが同診断薬子会社である協和メディクスを機材部品メーカーである日立化成株式会社に売却していることから上記の仮説が支持されると考えられる。

表9-1 日本で承認されているコンパニオン診断薬の保険点数[79]

バイオマーカー	診断用途	保険点数	疾患領域
EGFR	蛋白質の検出	690 点	大腸がん
	遺伝子変異の検出	2500 点	肺がん
HER2	蛋白質の検出	690 点	乳がん、胃がん
	遺伝子増幅の検出	2700-3000 点	
KRAS	遺伝子変異の検出	2100 点	大腸がん
RAS	遺伝子変異の検出	2500 点	
ALK	融合遺伝子の検出	6520 点	肺がん
	融合蛋白質の検出	2700 点	非小細胞性肺がん
CCR4	蛋白質の検出	10000 点	T 細胞性白血病
BRAF	遺伝子変異の検出	6250 点	悪性黒色腫

2つ目の理由としては、コンパニオン診断薬と治療薬の異なる専門性を必要とする研究開発部門を1つに垂直統合した場合、それらを同時に開発することが単一企業のケーパビリティとして限界である可能性が考えられる。コンパニオン診断薬の開発にはそれぞれの疾患に応じた適切なバイオマーカーの探索や試験法の設定を柔軟かつ安価に、効率的に行なう必要があり、かつ複数の最先端の要素技術が求められる[51, 73]。さらに、第1章、第2章で記載したとおり、医薬品開発はリスクが大きく、成功確率は決して高くないため、単一組織内に全ての要素技術やプラットフォームを内製化するにはリスクと限界があることが推測される。この典型的な例としてスイスに本社を置く製薬企業ロッシュ社を取り上げて説明する。ロッシュ社は自社内に体外診断薬組織として Roche Diagnostics 社を保有する大手製薬企業であり、すでに複数の個別化医療医薬品を開発している企業である。ロッシュ社がこれまでに開発を手がけ上市させた個別化医療医薬品はすでに 5 剤、メラノーマ（悪性黒色腫）を適応症とした Zelboraf、非小細胞肺癌などを適応症とした Tarceva、乳がん等を適応症とした Perjeta、Kadcyla、Herceptin が存在する。それぞれのコンパニオ

ン診断薬の開発元を辿ると、5 剤のうち 2 剤は関連診断企業である Roche Diagnostics 社と共同開発しているが、3 剤については他社 (Dako など) と共同開発されている (表 9 - 2)。

表 9 - 2 ロッシュ社により上市された薬剤とコンパニオン診断薬開発企業の関係

薬剤名	コンパニオン診断薬	コンパニオン診断薬メーカー
Zelboraf	Cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test	Roche Diagnostics
Tarceva	Cobas EGFR Mutation Test	Roche Diagnostics
Perjeta	HER2 FISH pharmDx Kit	Dako、Abbott その他
Kadcyla	HER2 FISH pharmDx Kit	Dako、Abbott その他
Herceptin	HER2 FISH pharmDx Kit	Dako、Abbott その他

この事例のように自社内で診断薬事業部門を有する製薬企業でさえ、外部との協業を選択していることから、垂直統合型の組織に限界があることが考えられる。

また、Haruya らの先行研究では企業のケーパビリティーの観点で外部組織とのコンパニオン診断薬開発力が個別化医療医薬品開発に重要であると述べている一方で、彼らの用いた企業ケーパビリティーに関する SEM 分析の中で、自組織内での診断薬研究力の影響力にも有意差が付いていることから、自組織内における診断薬部門をもつことは必要条件であるが、それだけでは十分ではないとも説明している [56]。このように、自社における診断薬開発機能は外部情報のキャッチアップや自社内のノウハウ形成には必要であるものの、それだけでは充分ではなく、外部との連携を継続的に続けることが個別化医療医薬品開発においては重要であると考えられる。

以上のように、個別化医療医薬品開発における組織モデルとして開発初期からの水平分業型組織間協業が盛んに採用され、成果創出に繋がっている理由として、1. 従来型の短期アウトソーシングでは十分な摺り合わせが困難である、2. コンパニオン診断事業の収益

性の低さと開発リスクの高さから取引コストが見合わず垂直統合を進めることができない製薬企業側のジレンマ、3. 要素技術の多様性に起因する企業のケーパビリティの限界から治療薬開発と診断薬開発の両プラットフォームを完全に内製化することの構造的な限界が挙げられた。その結果、従来型の医薬品開発企業の組織構造とは大きく異なる、長期の摺り合わせが可能で、かつ取引コストの妥当な長期の水平分業型組織が採用されていることが推察された（図9-3）。

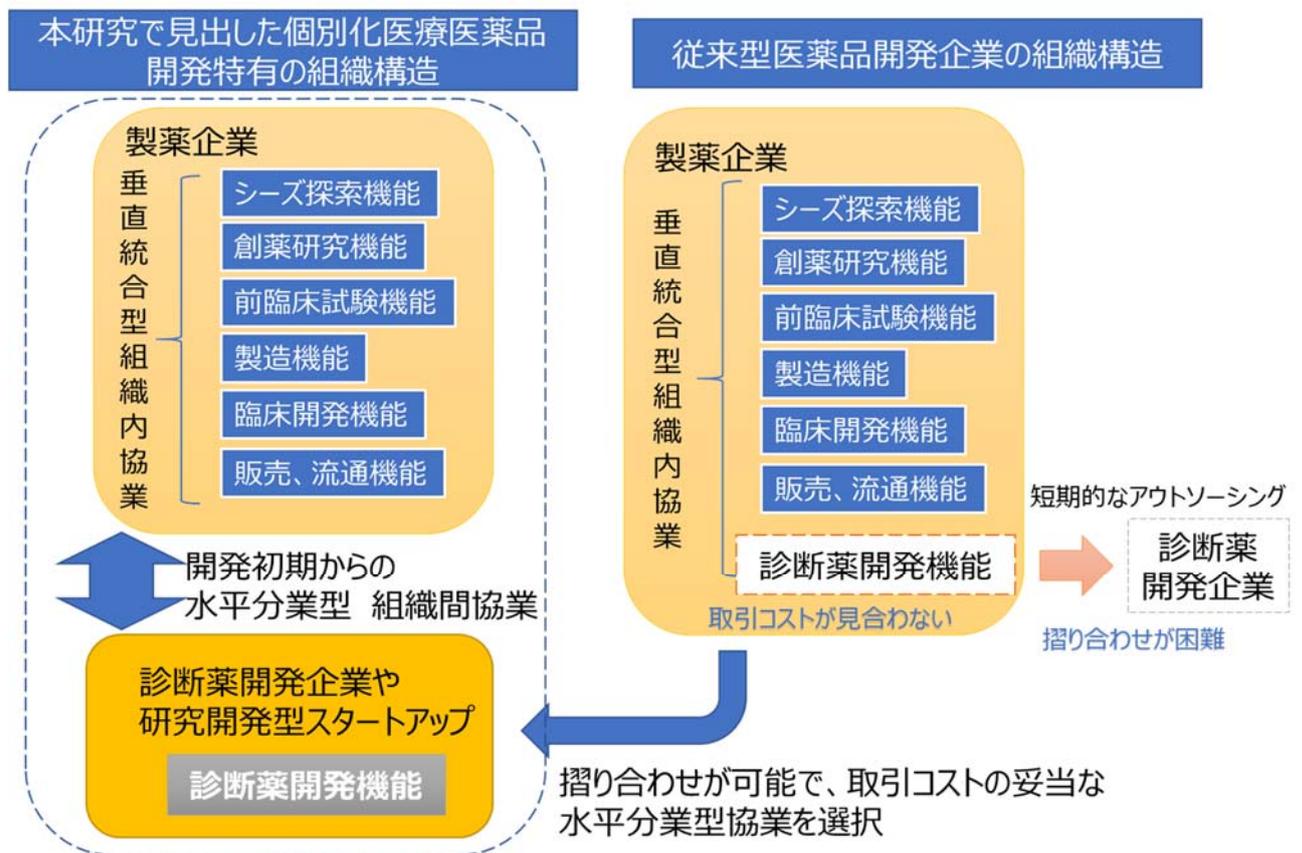


図9-3 個別化医療医薬品開発と従来型医薬品開発における組織構造の違い

## 第10章. 総括、および実務家へのインプリケーション

個別化医療の実現は、患者1人1人にあった薬剤使用量で、患者ごとに効果のある薬剤を適正に使用することができ、安全で副作用の恐れのない最適な薬剤を患者に届けられるだけでなく、無駄な薬剤を投与することによって生じる医療費や社会保障費の増大に歯止めをかけることが可能になる。さらにはコンパクトかつ短期間で臨床開発を行うことで製薬企業における研究開発費の縮小にも繋がるため、多くのステークホルダーにとっての福音となりうる画期的な医療である。

本研究では、膨大な取引データ、特許データ、企業データなどから医薬品産業の中でも先進的かつ今後成長が期待される個別化医療医薬品産業に焦点をあてて、その組織間相互作用について詳細な解析を行なった。治療薬とコンパニオン診断薬の同時開発には相互依存的な摺り合わせが必要であるため、垂直統合型の組織が有利であるという当初の予想と異なり、すでに上市した医薬品だけではなく現在開発中の医薬品においても開発初期から積極的に外部との連携が行なわれ、かつそれが成果創出に繋がっていることが明示された。Gary Pisano は 2006 年の *Harvard bussiness review* への寄稿[81]において、今後、製薬産業はその生産性を向上されるため、さらなる垂直統合型の組織形態を推し進めるか、長期に相互依存的な水平協業組織を採用すべきであると提言しているが、個別化医療医薬品の研究開発においては後者が主流になっているといえよう。そして、その背景には成長産業でありながら高リスク低リターンである現在の診断事業の産業構造や複数の先端的技術を同時に必要とする新薬及び診断薬の研究開発プロセスが足かせとなり、新薬開発事業と診断開発事業を1つの組織内に有する垂直統合型の組織を採用できない可能性が考えられた。

FDA は 2014 年、2016 年にコンパニオン診断薬に関する産業ガイドライン、医薬品とコンパニオン診断薬の同時開発に関する原則に関するガイドラインを発表しており[82]、研究開発早期からの診断薬および治療薬の同時開発の必要性を強調し、推奨した内容になっ

ている。他国もこれに倣ったガイドラインの整備や制度設計に変更していくことが考えられ、今後、益々、本研究で示した組織モデル構造が浸透すると推察される。

一方で、昨今の世界的な超高齢化に伴う医療費の高騰を背景に、予防医療に重点を置く行政や規制当局の積極的な介入により診断薬の収益構造が改善されれば、取引コストのバランスが変わり、一気に垂直統合型の組織構造に傾く可能性も考えられる。また、本研究の後半（第7章、8章）で見出したリスクテイクできるスタートアップが本産業の成長を牽引するドライビングフォースになり、将来的に本産業に対して大きなインパクトを与える技術的なブレークスルーが起これば、アセットマネジメントの観点から90年代に勃興した製薬産業界におけるバイオテック企業のように激しい買収や企業間合併が起これば、垂直統合型の組織構造に移行していく可能性も考えられる。

## Supplementary figure 1 :strategic transaction deal データベースにおける検索方法と検索例

<https://www.pharmamedtechbi.com/deals> からSearch all dealsへ

Search and Create Alerts  
Search by deal/company # or any other combination of criteria. [Advanced Search: Deal Records >>](#)

① Keywords or Deal #  
② Company Name  
③ Company Type  
④ Deal Industry

第5章の検索の場合  
① 薬剤名を入力して検索

第7、8章の検索の場合  
絞込みの際(必要に応じて)  
② 企業の種類  
Big pharma, Euro, Start-up,  
Tech transfer (university), Japanese Pharma  
を選択  
③ 取引タイプ  
(Alliance, Acquisition, Financing)を選択  
④ 産業種別を選択

### 取引データ検索結果;Kadcylaの例

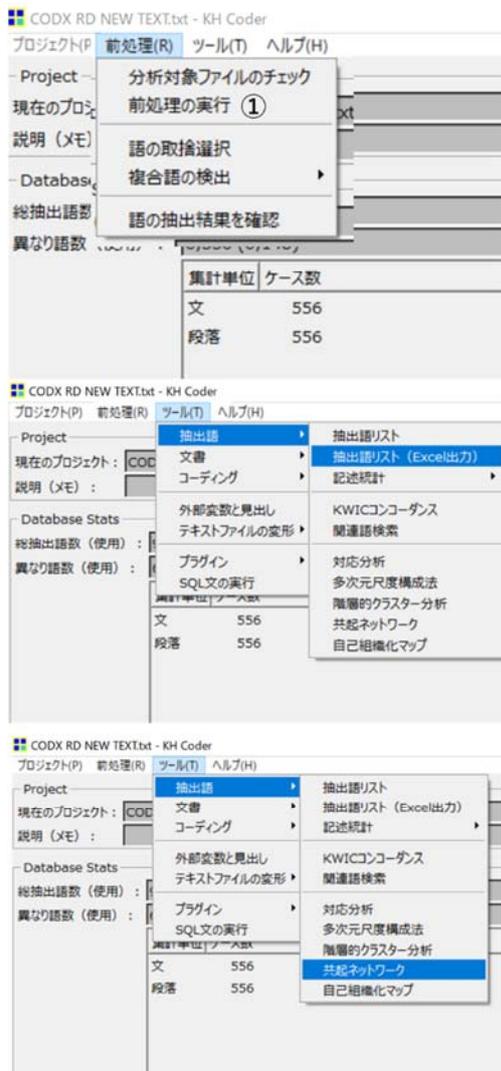
Search Results

Page 1 of 1 (1-7 of 7) | # Per Page: 10 | Go to Page:  GO | [Email](#) [Print](#) [Save](#) [Export \(0\)](#)

Deal #	Deal Date	Deal Type	Headline	Summary	Deal #	Industry	Company
201810012	Jan. 1, 2018	Acquisition	<b>Seattle Genetics acquires Cascadian Therapeutics</b>	Seattle Genetics Inc. agreed to pay \$514mm (\$10 per share in cash, a 107% premium) to acquire fellow Seattle-based cancer biotech Cascadian Therapeutics Inc.	201810012	Biotechnology/Large Molecule/Antibodies Pharmaceuticals	Cascadian Therapeutics Inc. Seattle Genetics Inc.
201520134	Mar. 1, 2015	Alliance	<b>Takeda licenses exclusive rights to ImmunoGen's ADC technology</b>	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd., through its Takeda Oncology division (also known as Millennium Pharmaceuticals Inc.), licensed exclusive rights to use ImmunoGen Inc.'s antibody-drug conjugate (...)	201520134	Biotechnology/Large Molecule/Antibodies Pharmaceuticals/Drug Delivery/Controlled Release Pharmaceuticals/Drug Delivery/Site Specific	ImmunoGen Inc. Takeda Oncology Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.
201530241	Mar. 1, 2015	Financing	<b>ImmunoGen sells Kadcyla royalty rights to Immunity Royalty/TPG for \$194mm</b>	For a net \$194mm, Immunity Royalty Holdings (formed by funds of TPG's Special Situations Partners) purchased from ImmunoGen Inc. (antibody-drug conjugates) its royalty rights to Roche/Genentech...	201530241	Biotechnology/Large Molecule/Antibodies Pharmaceuticals/Drug Delivery/Controlled Release Pharmaceuticals/Drug Delivery/Site Specific	ImmunoGen Inc.

① 取引年月日  
② 取引タイプ  
③ press releaseのhead line  
④ 取引サマリー  
⑤ 産業属性  
⑥ 関わった企業

Supplementary figure 2 : KH coder 3 を用いた共起ネットワーク図の作成手順



- ② KH coderを開き、分析対象となるファイルを開いたあと
- ① 前処理タブから前処理の実行を行い
- ② ツールタブから抽出語、抽出語リストを出力後、固有名詞、形容詞、副詞、明らかに関係ない単語を排除
- ③ ツールタブ、抽出語、共起ネットワークから条件設定画面④を開き、作図にあたって
  - a) 最小出現数、
  - b) 描画共起関係の上位 x x 数を適宜設定し
  - c) 現在設定で利用される語数を確認後、プログラムを開始させる。

## 謝辞

本研究の遂行にあたり、継続的に的確な指導と温かい支援を頂戴し、かつ関連研究の第一人者の先生方を数多く紹介いただいた立命館大学大学院 テクノロジーマネジメント研究科 石田修一 教授、児玉耕太 准教授に心より感謝いたします。共同研究者であり、平素より親身にご指導頂いた東京工業大学 環境・社会理工学院 イノベーション科学科 仙石慎太郎 准教授に心より感謝いたします。また、立命館大学大学院 テクノロジーマネジメント研究科 名取隆教授、湊宣明教授には構想発表会、予備審査会において大変示唆に富む貴重なご指導を頂きましたことを御礼申し上げます。さらに、3年間の短い期間ながら、互いに切磋琢磨し合った児玉研究室、仙石研究室の両ゼミ生の皆様、修士課程、博士課程在籍時の社会人同期の皆様には厚く御礼申し上げます。最後に、社会人学生として第2の学位を取得する選択について快く後押しし、今日まで支えてくれた家族や所属企業の関係者に最大限の謝意を表します。

## 引用文献一覽

1. *The 2014 EU Industrial R&D Investment Scoreboard*. Directorate General Research, 2014(European Commission Joint Research Centre).
2. *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)*. Pharmaceutical Industry 2011, 2011. Profile. PhRMA.
3. Carroll, G.P., et al., *Measuring the effectiveness and impact of an open innovation platform*. Drug Discov Today, 2017. 22(5): p. 776-785.
4. DiMasi, J.A., H.G. Grabowski, and R.W. Hansen, *Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs*. J Health Econ, 2016. 47: p. 20-33.
5. Debnath B , A.-M.L., Neamati N *Are we living in the end of the blockbuster drug era?* Drug News & Perspectives 2010. 23(10): p. 670-684.
6. Geysen, H.M., et al., *Combinatorial compound libraries for drug discovery: an ongoing challenge*. Nat Rev Drug Discov, 2003. 2(3): p. 222-30.
7. Meldrum, C., M.A. Doyle, and R.W. Tothill, *Next-generation sequencing for cancer diagnostics: a practical perspective*. Clin Biochem Rev, 2011. 32(4): p. 177-95.
8. Joachimiak, A., *High-throughput crystallography for structural genomics*. Curr Opin Struct Biol, 2009. 19(5): p. 573-84.
9. Rupp, B., *High-throughput crystallography at an affordable cost: the TB Structural Genomics Consortium Crystallization Facility*. Acc Chem Res, 2003. 36(3): p. 173-81.
10. Mayr, L.M. and P. Fuerst, *The future of high-throughput screening*. J Biomol Screen, 2008. 13(6): p. 443-8.
11. Kinch, M.S., *An overview of FDA-approved biologics medicines*. Drug Discov Today, 2015. 20(4): p. 393-8.
12. Miao, X., *Recent advances in the development of new transgenic animal technology*. Cell Mol Life Sci, 2013. 70(5): p. 815-28.
13. Henry Grabowski, J.V., *A New Look at the Returns and Risks to Pharmaceutical R&D*. management science, 1990. 36(7): p. 767-885.
14. Joglekar, P.P., M. L. , *A closer look at the returns and risks of pharmaceutical R&D*. . J. Health Econ., 1986. 5: p. 153-177.
15. Elias, T., Gordian, M., Singh, N. & Zimmel, R. , *Why products fail in Phase III*. . In Vivo 2006. 24: p. 49-56.
16. Scannell, J.W., et al., *Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency*. Nat Rev Drug Discov, 2012. 11(3): p. 191-200.
17. Mullard, A., *2017 FDA drug approvals*. Nat Rev Drug Discov, 2018. 17(2): p. 150.

18. Schuhmacher, A., et al., *Models for open innovation in the pharmaceutical industry*. Drug Discov Today, 2013. 18(23-24): p. 1133-7.
19. Pammolli, F., L. Magazzini, and M. Riccaboni, *The productivity crisis in pharmaceutical R&D*. Nat Rev Drug Discov, 2011. 10(6): p. 428-38.
20. Kola, I. and J. Landis, *Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?* Nat Rev Drug Discov, 2004. 3(8): p. 711-5.
21. DiMasi, J.A., et al., *Trends in risks associated with new drug development: success rates for investigational drugs*. Clin Pharmacol Ther, 2010. 87(3): p. 272-7.
22. Paul, S.M., et al., *How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge*. Nat Rev Drug Discov, 2010. 9(3): p. 203-14.
23. Cohen, F.J., *Macro trends in pharmaceutical innovation*. Nat Rev Drug Discov, 2005. 4(1): p. 78-84.
24. Ringel, M., et al., *Does size matter in R&D productivity? If not, what does?* Nat Rev Drug Discov, 2013. 12(12): p. 901-2.
25. Cook, D., et al., *Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework*. Nat Rev Drug Discov, 2014. 13(6): p. 419-31.
26. Morgan, P., et al., *Impact of a five-dimensional framework on R&D productivity at AstraZeneca*. Nat Rev Drug Discov, 2018. 17(3): p. 167-181.
27. The case for personalize medicine 4th edition. , 2014.
28. 2018年版 オーダーメイド医療に関する市場動向調査 (矢野経済研究所) .
29. Jorgensen, J.T., *A challenging drug development process in the era of personalized medicine*. Drug Discov Today, 2011. 16(19-20): p. 891-7.
30. Mirnezami, R., J. Nicholson, and A. Darzi, *Preparing for precision medicine*. N Engl J Med, 2012. 366(6): p. 489-91.
31. *Personalized Medicine Is Playing a Growing Role in Development Pipelines*. Impact Report, Tufts Center for the Study of Drug Development., 2010. 12.
32. Personalized Medicine Coalition, *The Case for Personalized Medicine (eds. 1-4). 2008-2014*. Personalized Medicine Coalition. Applications: Therapies. , 2016.
33. FDA, U.S., *Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels*, FDA web site. .
34. Personalized Medicine Coalition., *The Case for Personalized Medicine*. 2014.
35. Economics., G.H.H., *Genomic Health web site. (Available at: [http://www.genomichealth.com/en\\_US/Publications/HealthEconomics.aspx#U446Q5SwK0I](http://www.genomichealth.com/en_US/Publications/HealthEconomics.aspx#U446Q5SwK0I))*.
36. McWilliam A, L.R., Nardinelli C., *AEI-Brookings Joint Center for Regulatory Studies Health Care Savings from Personalizing Medicine Using Genetic Testing*. Studies Health Care Savings from Personalizing Medicine Using Genetic Testing: The Case of Warfarin. 2006 AEI-Brookings Joint Center;AEI-Brookings Joint Center for Regulatory Studies 2006.

37. Shankaran V., *Conference presentation at the Gastrointestinal Cancers Symposium.* , 2009.
38. Winslow, R., *Major shift in war on cancer.* . Wall Street Journal., 2011. 5.
39. Jorgensen, J.T. and M. Hersom, *Companion diagnostics-a tool to improve pharmacotherapy.* Ann Transl Med, 2016. 4(24): p. 482.
40. <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Education/>.
41. Lerner, H.J., et al., *Phase II study of tamoxifen: report of 74 patients with stage IV breast cancer:* Cancer Treat Rep, 1976. 60(10): p. 1431-5.
42. Jorgensen, J.T., *Companion Diagnosis and the Drug-Diagnostic Codevelopment Model,* . Drug Development Research, 2012. 73: p. 390-397.
43. Munos, B., *Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation.* Nat Rev Drug Discov, 2009. 8(12): p. 959-68.
44. Chesbrough, H., *Open Innovation. The New Imperative for Creating and Profiting from Technology.* Harvard Business School Press, 2003.
45. Stephens, J.H.S., *Is open innovation the way forward for big pharma?* Nature Reviews Drug Discovery 2010. 9: p. 87-88.
46. Wang, L., A. Plump, and M. Ringel, *Racing to define pharmaceutical R&D external innovation models.* Drug Discov Today, 2015. 20(3): p. 361-70.
47. Mattia Bianchi, A.C., Davide Chiaroni, Federico Frattini, Vittorio Chiesa, *Organisational modes for Open Innovation in the bio-pharmaceutical industry: An exploratory analysis.* Technovation, 2011. 31: p. 22-33.
48. Kelloff, G.J. and C.C. Sigman, *Cancer biomarkers: selecting the right drug for the right patient.* Nat Rev Drug Discov, 2012. 11(3): p. 201-14.
49. Clayton M. Christensen, M.V.a.G.W., *Disruption, disintegration and the dissipation of differentiability.* Industrial and Corporate Change, 2002. 11(5): p. 955-993.
50. Pisano, G.P., *Science Business: The Promise, the Reality, and the Future of Biotech.* harvard Business review2006.
51. Moore, M.W., D. Babu, and P.D. Cotter, *Challenges in the codevelopment of companion diagnostics.* Per Med, 2012. 9(5): p. 485-496.
52. Gilliland, C.T., et al., *Putting translational science on to a global stage.* Nat Rev Drug Discov, 2016. 15(4): p. 217-8.
53. Cheng, S., W.H. Koch, and L. Wu, *Co-development of a companion diagnostic for targeted cancer therapy.* N Biotechnol, 2012. 29(6): p. 682-8.
54. Simon, R., *Drug-diagnostics co-development in oncology.* Front Oncol, 2013. 3: p. 315.
55. Agarwal, A., D. Ressler, and G. Snyder, *The current and future state of companion diagnostics.* Pharmgenomics Pers Med, 2015. 8: p. 99-110.
56. Mei Haruya, Shingo Kano., *A new look at the corporate capability of personalized medicine*

- development in the pharmaceutical industry*. R&D Management, 2015. 45: p. 94-103.
57. Asadullah, K., et al., *Industry-academia collaborations for biomarkers*. Nat Rev Drug Discov, 2015. 14(12): p. 805-6.
  58. Lessl, M., et al., *Crowd sourcing in drug discovery*. Nat Rev Drug Discov, 2011. 10(4): p. 241-2.
  59. Dorsch, H., et al., *Grants4Targets: an open innovation initiative to foster drug discovery collaborations*. Nat Rev Drug Discov, 2015. 14(1): p. 74-6.
  60. Lessl, M., et al., *Grants4Targets - an innovative approach to translate ideas from basic research into novel drugs*. Drug Discov Today, 2011. 16(7-8): p. 288-92.
  61. Kukk Piret, et al, *Institutional power play in innovation systems: The case of Herceptin®*. Research policy, 2016. 45: p. 1558-1569.
  62. Rodriguez-Antona, C. and M. Taron, *Pharmacogenomic biomarkers for personalized cancer treatment*. J Intern Med, 2015. 277(2): p. 201-217.
  63. Olsen, D. and J.T. Jorgensen, *Companion diagnostics for targeted cancer drugs - clinical and regulatory aspects*. Front Oncol, 2014. 4: p. 105.
  64. 住田幸次郎, *初歩の心理・教育統計法* 1988
  65. <http://www.statisticssolutions.com/comparing-correlation-coefficients/>.
  66. 後藤佐昌子, 八軒浩子, 高田充隆, *医療薬学研究の変遷に関する計量的分析*. 医療薬学 Jpn. J. Pharm. Health Care Sci., 2011. 37(1): p. 21-30.
  67. 菅原麻衣子・鈴木孝明, 「特別支援学校の教職員による医療的ケアに対応した環境整備の工夫と今後の整備課題 —医療的ケアを必要とする児童生徒に対する特別支援学校の施設整備課題 その2—」. 日本建築学会計画系論文集, 2018. 83(745): p. 385-395.
  68. [http://kxcoder.net/kh\\_tuto.html](http://kxcoder.net/kh_tuto.html).
  69. 田中京子, *KH Coder と R を用いたネットワーク分析*. 久留米大コンピュータジャーナル, 2014. 28: p. 37-52.
  70. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/lung>.
  71. Carolin Haeussler, et al, *How patenting informs VC investors – The case of biotechnology*. Research Policy 2014. 43: p. 1286–1298.
  72. Smith, A.J.a.C., R., *Patenting and the early-stage high-technology investor* R&D Management, 2014. 45(5): p. 589-605.
  73. Love, D., E. Stratton, and M. Stocum, *Best practices for companion diagnostic and therapeutic development: translating between the stakeholders*. N Biotechnol, 2012. 29(6): p. 689-94.
  74. クレイトン・クリステンセン 他, *医療イノベーションの本質—破壊的創造の処方箋* 2015: 碩学舎ビジネス双書.
  75. クレイトン・クリステンセン 他, *イノベーションへの解 利益ある成長に向けて* 2003: Harvard business school press.
  76. Companion Diagnostics Market Expected To Be Worth US\$ 7 Billion By 2024

<https://www.marketwatch.com/press-release/companion-diagnostics-market-expected-to-be-worth-us-7-billion-by-2024-2018-08-31>.

77. Kneller, R., *The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs*. Nat Rev Drug Discov, 2010. 9(11): p. 867-82.
78. Kneller, R., *National origins of new drugs*. Nat Biotechnol, 2005. 23(6): p. 655-6.
79. 山根弘、辻本研二, 第7章 体外診断薬としての実用化. オミックスで加速するがんバイオマーカー研究の最新動向 リスク評価, 早期診断, 治療効果・予後予測を可能にする新しいバイオマーカー. Vol. 29. 2015: (株) メディカル ドゥ.
80. 業界展望 個別化医療におけるコンパニオン診断薬創製の現状と課題. 国際医薬品情報. Vol. 979. 2012: 国際商業出版.
81. <https://hbr.org/2006/10/can-science-be-a-business-lessons-from-biotech>.
82. <https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/invitrodiagnostics/ucm407297.html/>.