

○高橋義仁（宮城大事業構想学）

1. はじめに

医薬品産業における創薬研究は重要な位置を占める。従来、創薬の研究開発プロセスは他産業に比較して直線的と言われてきたが、事例研究を通じてむしろ否定的であることが明らかにされ、市場化を伴う創薬研究プロセスはリニアモデルのみでは説明できないことが明らかになった。本稿では、(1) 基本技術の成熟度によりイノベーションのタイプが異なること、(2) 狭義の研究能力にとどまらず、研究の偶然性、専門家・市場の声、研究部門以外の能力、組織の柔軟性などが研究能力に影響すること、(3) 知識蓄積と情報連携が行われていること、について報告する。

2. リニアモデルと連鎖モデル

リニアモデルとは、研究開発の成果がどのような形で市場に出されるのかその過程をモデル化したものである。研究による科学的発見がイノベーションに結びつくという考え方は、一方向かつ単線的な因果関係を示していることからリニアモデル (linear model: 線形モデル) 呼ばれている。このモデルによれば、技術革新は科学的な研究から開発、開発から生産、生産から市場へと直線的に結ぶものとされている¹⁾。リニアモデルでは、研究だけがイノベーションの出発点で、研究は開始時に関与する。組織の設計もリニアモデルを前提とするものが多く見られ、研究を出発点としながら、開発、生産、マーケティングなどを同一社内の別々のグループが担い、技術はリレー競争のバトンのように受け渡されていく。そして、それぞれのグループは組織的、地理的、時間的に離れている。リニアモデルの線形性は時間順序でもあり、基礎研究が、研究、開発、生産、販売とマーケティングの最上流に位置づけられている。

リニアモデルは数々の矛盾点が認識されることにより、技術革新の実態をゆがめていると指摘されている。すなわち、第1の理由として、リニアモデルでは、科学（研究案件）を産業技術の源泉とし、技術（開発案件）を科学の応用と位置づけているが、現実には数多い開発案件のすべてが科学を出発点にしているわけではない²⁾。第2の理由として、イノベーションには小さな改善、革新を積み重ねていくものがあり、そうした連続的、斬新的イノベーションも非連続なイノベーションに引けをとらない重要性を持っているが、このようなプロセスをリニアモデルで説明することは困難である。第3の理由として、イノベーションは、実際には、市場に受け入れられることにより、イノベーションとして成立するかどうかが判断される。しかし、このようなプロセスをリニアモデルで説明することはやはり困難である³⁾。

これらの関係をより適切に説明するためのモデルは、連鎖モデル (chain-linked model) として発表されている。このモデルでは、科学的発見とイノベーションの関係がリニアモデルよりも複雑に捕らえられている^{4, 5)}。連鎖モデルは、科学的発見の上に数多くの人々や組織の試行錯誤と創意工夫、失敗や挫折が積み重ねられて新しい商品やサービスが実現し、それが市場に受け入れられてはじめてイノベーションが成立する。この一連のプロセスのさまざまな局面で科学的知識が使われ、またそのやり取りの中で科学的研究が刺激され、時として基礎的な発見に結びつくことを示している。

3. 創薬のリニアモデル

創薬の研究分野においては、(1) 病態の研究が進んでいない医療の領域で、創薬の研究開発を支えるための高度な生命科学の解明を行い、新しい医薬品の研究開発を行う、つまり基礎研究が製品につながるという研究と産業化との近接性を確認しやすいこと、(2) 医薬品は薬効主成分そのものの特許の役割が極めて大きいと同時にそれ以外の特許の役割が小さいとされていること、から、直線型イノベーション、すなわち、はじめに研究がなければその後の創薬研究開発は存在し得ないという考え方が強い。

バイオ医薬品

近年開発がめざましいバイオテクノロジーの応用で生み出される医薬品（バイオ医薬品）のイノベーションプロセスは、リニアモデルでの説明が可能である。バイオテクノロジーは、1953年のケンブリッジ大学のワトソン、キャベンディッシュ研究

所のクリックによる遺伝子の立体構造の発見がそのスタートであると考えられている。そして、1973年のスタンフォード大学のコーエンとカリフォルニア大学のボイヤーにより遺伝子組換えに関する技術によって実用化の段階に入った。1990年代になり、ゲノム解析やコンピュータ技術などが導入され⁶、遺伝子工学を核とした生命科学として急速な発展を遂げた。2000年には国際ヒトゲノム計画プロジェクト(The International Human Genome Sequencing Consortium)を指揮する米国国立衛生研究所(NIH)のコリンズとベンチャー企業セラ・ジェノミクス社のベンダーが共同でヒトの遺伝子 DNA 配列をほぼ解明し^{7,8}、その結果、病気の原因遺伝子や原因物質(抗体蛋白など)を特定することが可能になった⁹。

バイオ医薬品は、1953年の遺伝子の立体構造の発見がなければ研究開発がすすめられることはなかった。また、実用化は遺伝子操作法が開発された後の1980年代から始まっている。確かに、バイオ医薬品は、基礎研究を出発点としたリニア形態をとる研究開発の例と言えよう。

4. 創薬の連鎖モデル

創薬の直線型イノベーションの「常識視」は、他分野で盛んにみられるイノベーションの多様性に関する議論が、創薬では盛んでないことと関係がある。しかし、創薬の研究開発において、このような研究開発の形態のみがイノベーションの本質と結論付けることのできない事例も多く存在する。そのいくつかを例示する。

バイアグラ

米ファイザー社が開発した性的不全治療薬バイアグラ®(一般名:クエン酸シルденаフィル)は、当初、米国ファイザー中央研究所で心臓病の薬として開発が行われていた。心臓病の薬としての計画自体は暗礁に乗りかけていたが、開発を担当した医師からの情報をまとめていた臨床担当研究者が「副作用」として性的不全の治療に効き目があることを発見した。販売やマーケティング担当者を交えて議論を重ねた結果、「性的不全治療薬なんて世の中に存在しないが発想がすごく面白い。ぜひ遣ってみよう」という意見が大勢になった。開発計画は即座に軌道修正され、新たな開発計画が生まれ、それに基づいて新しい技術の蓄積が図られた。バイアグラは爆発的な売り上げを記録し、世界的な注目を浴びた。バイアグラの大ヒットは決して偶然の産物ではない。顧客や市場ニーズに機動的に対応する柔軟な組織を作り上げた経営革新の成果である。研究開発を統括するジョン・ニブラス執行副社長は、後に「バイアグラの成功は、我々の組織がいかに柔軟で、イノベーション(革新)を迅速に生み出しているかを何よりも証明している」と語っている¹⁰。はじめての性的不全治療薬誕生は、「基本技術→市場→新しい技術」のモデルの中で誕生した。

アダラート

独バイエル社が開発したジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤アダラート®(一般名:ニフェジピン)も同様の例として注目すべき存在である。カルシウム拮抗剤はもともとは心血管拡張剤として狭心症の治療などに使われていた。しかし、1972年に金沢大学の村上元孝によってアダラートに降圧効果があることが発見され¹¹、その後「降圧剤」としての新たな研究開発が行われた。カルシウム拮抗剤は従来の心血管拡張剤に加えて、降圧剤としての新しい技術の蓄積がなされた。カルシウム拮抗剤の降圧効果は世界中で広く認められ、世界中で最も多用されている薬剤の1つになっている。つまり、降圧剤としてのアダラートは、「基本技術→市場→新しい技術」のモデルから生まれた。創薬の領域では、しばしば、それぞれの治療領域を専門とする医師がリードユーザーの役割を担うが、アダラートの例は、そのリードユーザーによる市場プルによるものであり、直線型の研究開発モデルでは説明のつかない研究開発の事例である。

ノルバスク

米ファイザー社が開発したジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤ノルバスク®(一般名:ベジル酸アムロジピン)は、同系統(ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤)の改良型新薬として開発された。改良型新薬とは既存の医薬品から得られた知見を出発点としながらも、継続的な研究開発活動により、漸進的、累積的に有効性・安全性などを高めることで、疾病治療に優れた効果をもたらした新薬のことである¹²。

¹ ここでは、ワトソンとクリックによる、DNAは逆方向に走る2本の分子鎖からなる二重らせん構造であるという発見が報告されている。

¹² 改良型新薬は、ある作用機序を示す医薬品の成功が見込まれると、類似の構造をした化合物の中から、同じ目的の医薬品の研究開発が一斉に開始され、それにより生まれる改良薬のことである。後発医薬品(ジェネリック医薬品)は先行して発売される医薬品の特許が消滅した後、先発品が築き上げた市場を狙って発売される、先発品と同一の成分を含む医薬品のことであり、両者は意味が異なることに留意する必要がある。

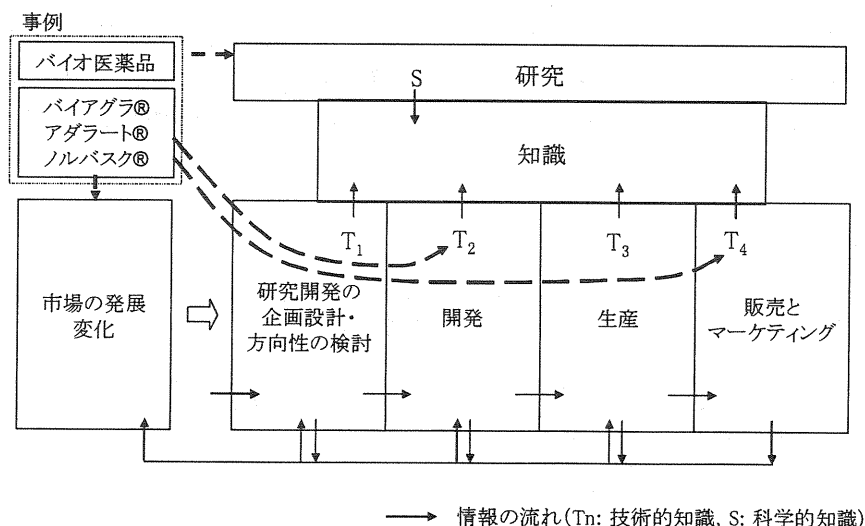
初期のカルシウム拮抗剤は作用発現が急速で持続時間が短いため、1日3回の服用を必要とし、反射性頻脈などの特有の副作用が生じることが課題とされていた。特に1980年代以降、作用持続性に主眼をおき有用性を高める研究開発が方向付けられ、製剤の工夫により持続性を高めたアダラート徐放剤や、化学構造を変えることにより1日1回投与を実現した第2世代のカルシウム拮抗剤が開発された。これらは、服用回数の減少を可能にさせたが、投与量が多くなると反射性頻脈などの副作用が生じるという課題が残っていた。このような背景の中、アムロジピンは、カルシウム拮抗剤の開発の歴史では後期にあたる1993年に開発された。この医薬品は血中半減期が36時間という特徴を有し、これまでの医薬品が数時間程度だったのに比較して極めて長かった。2004年の世界での売上は約4,400億円に達し、世界で最も多く使用される降圧薬となっている¹²。この事例は、既存の知見をもとに継続的に研究開発が進められ、漸進的、累積的な付加価値の創出が、有用性の高い医薬品を生み出すために重要であることを示している。

以上3件の事例からは、創薬研究開発の直線性は説明できない。特に、ノルバスクの例で示される「改良型新薬」は、現在販売されている医薬品の大部分を占めている。

5. タイプ別研究開発戦略の必要性

本稿におけるここまでの議論をまとめると、創薬の研究開発でのイノベーション要因は異なる2つのモデル、すなわち、(1)創薬の研究開発モデルとして従来から考えられてきた研究を出発点とする研究開発のモデル、(2)科学のみではなく種々の知識が一旦蓄積されて、これが再度組み立てられることにより生まれるタイプの研究開発のモデル、の両方により形成されていることがわかる。(1)が優位な状況は、過去に前例がないか、研究開発の歴史が浅く、研究開発に利用できる可能性のある知識の蓄積やセレンディピティー（偶然の発見を見つける能力）を促すための情報の多様性が少ない場合である。他方、(2)が優位な状況は、すでに原型となる医薬品ができていて、基礎研究の成果が確立しているなどの場合である。特に、医薬品の大部分を占める改良型新薬がマーケットのニーズや性能の進化を発信源とする情報蓄積によって生み出されることや、研究開発の過程で無視できない意外な発見（セレンディピティー）が研究開発における知識蓄積のひとつの形態であることが認識されることを考慮すると、(2)は、重要な役割を示している。これについて、直線的な研究開発のモデルの概念も含まれる、総合的な研究開発のモデルとしてのクラインが報告した連鎖モデルを枠組みとし、創薬の研究開発に適応させたものを、図1に示す。

図1では、バイオ医薬品では、基礎研究を核とする研究成果の知識としての蓄積が創薬の出発点となっていることが示されている。アダラート®、バイアグラ®、ノルバスク®などの例では、出発点が臨床開発や販売・マーケティング段階での知識の蓄積と、従来は疾患と考えられていなかった新しい市場（バイアグラ®の例での性的不全）の登場が創薬の出発点になってい



基本枠組は Kline, S. J.[1985] "Innovation is not a linear process", *Research Management*, 28(4), pp.36-45 による。

図1 創薬の連鎖モデル(仮説)

ることが示されている。

これまでの分析から、創薬には異なる2つのタイプの研究開発があることがわかる。そして、それぞれに求められる研究開発能力はことなる。前章でのバイオ医薬品タイプを「新規型」、アダラート®、バイアグラ®、ノルバスク®などのタイプを「熟成型」と呼び、それぞれの特徴を図2に示した。新規型は不確実性の極めて高い状況の中で、完成形も曖昧なまま行われる研究といえる。この状況では、狭義の新技術の研究開発が行われており、いったん新しい技術が開発されれば、それは当初に予定した特定の製品に結びつく可能性が非常に高い。熟成型は、科学技術の熟成、すなわち、研究開発における知識やノウハウの蓄積によってもたらされ、研究開発のモデルはより複雑となる。熟成型において、この知識の種類が医薬品の設計（化学的デザイン）に属するものであれば、改良型新薬の開発につながる可能性が高くなり、知識の種類が販売とマーケティングに属するものであれば、マーケットからヒントを得てイノベーションが発生したアダラートやバイアグラが開発されたような事例

	適合する イノベーション タイプ	研究の力点	発現ターゲット	イノベーションの 源泉	現在の 該当領域例	該当市場
新規型	リニアモデル	基礎研究	新しい科学技術の発見	新規に発見された科学技術	ゲノム創薬 新規抗がん剤	小さい
熟成型	連鎖モデル	応用研究, 改良研究	既存薬の改良, 既存薬の新効能への応用, 既存薬でみられた副作用の活用	開発, マーケティング, 顧客からもたらされた アイデア	すべての既存 医薬品	大きい

図2 創薬イノベーションの分類

を生む。

6. 結語

現在においては、例えば化学合成により作られる低分子化合物の医薬品には「成熟型」の領域が多く存在し、「新規型」であるバイオ医薬品の創薬デザインと戦略策定の違いを明確に行わなくてはならない。例えば成熟型においては、創薬における基礎研究の過度の優遇や、研究開発の上流ほど組織内における地位や発言権が高いという組織内の価値観は研究開発成果の阻害要因となる。本稿では、創薬には異なるタイプが存在し、それぞれに異なる研究開発戦略を使い分ける必要性を明らかにした。

【参考文献】

- 青木昌彦（永易浩一訳）[1992]『日本経済の制度分析—情報・インセンティブ・交渉ゲーム』筑摩書房。
- 生駒敏明 [1999]「産業界から見た応用物理学会への期待—科学技術再考—」『応用物理』68(8):927-933.
- 一橋大学イノベーション研究センター [2001]『イノベーション・マネジメント入門』日本経済新聞社。
- Kline, S. [1990] *Innovation System in Japan and the United States: Cultural Bases; Implications for Competitiveness*. Stanford: Stanford University Press. (鴨原文七訳 [1992]『イノベーション・スタイル：日米の社会技術システム変革の相違』アグネ承風社)
- Kline, S. [1985] "Innovation is not a linear process", *Research Management*, 28(4):36-45.
- 西尾好司 [2002]「バイオテクノロジーと産学連携」大滝義博、西沢昭夫 共編『バイオベンチャーの事業戦略』オーム社, pp.80.
- Szustakowski, J. et.al., [2001]. "Initial sequencing and analysis of the human genome", *Nature* 409(6822):409.
- Venter, J.C. et.al., [2001]. "The sequence of the human genome". *Science*. 291(5507):1304-1351.
- 中村吉明 [2003]「バイオテクノロジー分野の研究開発と産学連携」原山優子編著『産学連携』東洋経済新報社
- 日本経済新聞『ファイザー 攻防一体バイアグラ生む』<http://www.nikkei.co.jp/topic3/sansan/eimi049121.html>
- Murakami M, et.al, [1972] "Antihypertensive effect of (4'-nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid dimethylester (Nifedipine, Bay-a 1040), a new coronary dilator", *Japanese Heart Journal*, 13(2):128-135.
- 医薬品産業政策研究所 [2005]『「創薬の場」としての競争力強化に向けて—製薬産業の現状と課題—』pp.55-60.